# CTD 第 2 部

# 2.7　臨床概要

# 2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

# 目次

頁
表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.7.2　臨床薬理試験 9
2.7.2.1　背景及び概観 9
2.7.2.1.1　MK-3475の薬物動態及び臨床薬理の概要 10
2.7.2.1.2　承認申請用法・用量の根拠 16
2.7.2.1.2.1　要約 16
2.7.2.1.2.2　有効性が期待できる最小用量の設定根拠 16
2.7.2.1.2.3　臨床的有効性に関する曝露－応答関係 19
2.7.2.1.2.4　臨床的安全性に関する曝露－応答関係 23
2.7.2.1.2.5　承認申請する用法・用量の根拠 25
2.7.2.1.2.6　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 26
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 28
2.7.2.2.1　001試験：海外第Ⅰ相試験 28
2.7.2.2.1.1　薬物動態 28
2.7.2.2.1.2　T 細胞免疫表現型評価 31
2.7.2.2.2　002試験：海外第Ⅱ相試験 33
2.7.2.2.3　006試験：海外第Ⅲ相試験 34
2.7.2.2.4　011試験：国内第Ⅰ相試験 35
2.7.2.2.5　041試験：国内後期第Ⅰ相試験 36
2.7.2.2.6　統合解析の要約 38
2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態解析 38
2.7.2.2.6.2　臨床的有効性に関する曝露－応答解析 39
2.7.2.2.6.3　臨床的安全性に関する曝露－応答解析 41
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.2.3.1　薬物動態プロファイルの概要 42
2.7.2.3.1.1　MK-3475の薬物動態プロファイル（001、002及び006試験の非日本人患者） 42
2.7.2.3.1.2　日本人患者及び非日本人患者の MK-3475の薬物動態の比較 45
2.7.2.3.2　薬物動態 49
2.7.2.3.2.1　ヒトでの ADME プロファイル 49
2.7.2.3.2.2　時間依存性及び定常状態 50



C Confidential

2.7.2.3.2.3　線形性及び用量比例性 ..... 50
2.7.2.3.2.4　曝露量の個体間変動 ..... 51
2.7.2.3.3　内因性要因の評価 ..... 51
2.7.2.3.3.1　体重 ..... 51
2.7.2.3.3.2　年齢 ..... 52
2.7.2.3.3.3　人種 ..... 53
2.7.2.3.3.4　性別 ..... 53
2.7.2.3.3.5　腎機能障害 ..... 54
2.7.2.3.3.6　肝機能障害 ..... 55
2.7.2.3.3.7　疾患 ..... 57
2.7.2.3.3.8　薬理遺伝学 ..... 61
2.7.2.3.3.9　その他の要因 ..... 61
2.7.2.3.4　外因性要因の評価 ..... 62
2.7.2.3.4.1　薬物動態学的薬物相互作用 ..... 62
2.7.2.3.4.2　薬力学的薬物相互作用 ..... 63
2.7.2.4　特別な試験 ..... 64
2.7.2.4.1　免疫原性の評価 ..... 64
2.7.2.4.1.1　要約 ..... 64
2.7.2.4.1.2　偽陽性率及び DTL の評価 ..... 65
2.7.2.4.1.3　免疫原性の評価 ..... 65
2.7.2.4.1.4　曝露量、有効性及び安全性に対する ADA の影響 ..... 68
2.7.2.4.2　QTc 間隔への影響 ..... 69
2.7.2.5　結論 ..... 71
2.7.2.6　付録 ..... 72



Confidential

# 表一覧

頁

表 2.7.2-1　臨床薬理の検討に用いた試験の概要 ..... 11
表 2.7.2-2　各解析に用いたデータセット ..... 12
表 2.7.2-3　MK-3475を初回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ推定値の要約 ..... 29
表 2.7.2-4　001試験パート A2の投与デザイン（mg/kg） ..... 30
表 2.7.2-5　日本人進行性固形がん患者に2又は10 mg/kg の MK-3475を初回静脈内投与後の MK-3475の薬物動態パラメータの推定幾何平均値（パート A） ..... 36
表 2.7.2-6　日本人進行性悪性黒色腫患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で反復静脈内投与後の MK-3475の薬物動態パラメータの推定幾何平均値 ..... 37
表 2.7.2-7　母集団薬物動態解析による MK-3475の推定薬物動態パラメータ（001、002及び006試験；非日本人患者） ..... 43
表 2.7.2-8　悪性黒色腫患者を対象に有効性及び安全性を評価した用法・用量における MK-3475の曝露パラメータの要約（001、002及び006試験；非日本人） ..... 45
表 2.7.2-9　非日本人患者及び日本人患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量の比較 ..... 49
表 2.7.2-10　MK-3475の免疫原性の結果のまとめ ..... 67



C Confidential

# 図一覧

頁

図 2.7.2-1　ex vivo における MK-3475の推定薬物濃度（$C_{trough}$）と IL-2刺激比（PD-1の機能的阻害の指標）の関係 ..... 17
図 2.7.2-2　トランスレーショナル PK-PD モデルを用いて予測した MK-3475の用量と反応（抗腫瘍効果の確率）の関係 ..... 18
図 2.7.2-3　MK-3475の曝露量と抗腫瘍効果の関係（001、002及び006試験の非日本人悪性黒色腫患者）及びシミュレーションに基づく用法・用量と推定抗腫瘍効果の関係 ..... 21
図 2.7.2-4　イピリムマブ未治療の非日本人患者（001、002及び006試験）及び日本人患者（011及び041試験）に2 mg/kg を Q2W 又は Q3W、若しくは10 mg/kg を Q2W 又は Q3W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と24±2週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係 ..... 22
図 2.7.2-5　MK-3475の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001及び002試験の悪性黒色腫患者の統合データに基づく解析結果） ..... 24
図 2.7.2-6　日本人悪性黒色腫患者（041試験、2 mg/kg Q3W 投与）における AEOSI 発現の有無による曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）の比較 ..... 25
図 2.7.2-7　MK-3475を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移 ..... 29
図 2.7.2-8　MK-3475を用量漸増法により反復静脈内投与した際の平均血清中濃度推移 ..... 30
図 2.7.2-9　悪性黒色腫患者に MK-3475を投与した際の活性化（HLA-DR+）ヘルパーT 細胞（Activated CD4+）、活性化（HLA-DR+）細胞障害性 T 細胞（Activated CD8+）、総ヘルパーT 細胞（Total CD4+）及び総細胞障害性 T 細胞（Total CD8+）のベースラインからの変化率（%） ..... 33
図 2.7.2-10　イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者に MK-3475の2又は10 mg/kg を Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（$C_{trough}$）推移 ..... 34
図 2.7.2-11　イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者に MK-3475を10 mg/kg Q2W 又は Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（$C_{trough}$）推移 ..... 35
図 2.7.2-12　日本人進行性固形がん患者に2又は10 mg/kg の MK-3475を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移 ..... 36
図 2.7.2-13　日本人進行性悪性黒色腫患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（$C_{trough}$）推移 ..... 37
図 2.7.2-14　MK-3475を2 mg/kg Q3W で反復投与した際の初回投与時（左パネル）及び定常状態時（右パネル）の血清中濃度推移（001、002及び006試験；非日本人患者） ..... 44
図 2.7.2-15　MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で投与した際の血清中濃度推移（母集団薬物動態モデルからの予測値）（001、002及び006



C Confidential

試験；非日本人）.....45
図 2.7.2-16　日本人患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度（実測値、041試験）と、非日本人のデータ（001、002及び006試験）から構築した母集団薬物動態モデルより予測した血清中 MK-3475濃度との比較.....46
図 2.7.2-17　日本人患者及び非日本人患者における体重と薬物動態パラメータ（クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積のベイズ推定値）の関係.....47
図 2.7.2-18　日本人患者及び非日本人患者の薬物動態パラメータの比較（ベイズ推定値に基づくクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積）.....48
図 2.7.2-19　日本人患者及び非日本人患者の曝露量の比較（種々の用法・用量で MK-3475を投与した際の母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$）.....48
図 2.7.2-20　年齢と MK-3475のクリアランスの関係.....52
図 2.7.2-21　人種と MK-3475のクリアランスの関係.....53
図 2.7.2-22　性別と MK-3475のクリアランスの関係.....54
図 2.7.2-23　腎機能（eGFR）と MK-3475のクリアランスの関係.....55
図 2.7.2-24　肝機能と MK-3475のクリアランスの関係.....57
図 2.7.2-25　疾患重症度（ECOG）と MK-3475のクリアランスの関係.....59
図 2.7.2-26　がん腫と MK-3475のクリアランスの関係.....59
図 2.7.2-27　腫瘍サイズと MK-3475のクリアランスの関係.....60
図 2.7.2-28　イピリムマブ前治療歴と MK-3475のクリアランスの関係.....60
図 2.7.2-29　アルブミンと MK-3475のクリアランスの関係.....62
図 2.7.2-30　AN[redacted]の血清中 MK-3475濃度と、同じ用法・用量で投与したその他の患者の血清中 MK-3475濃度の比較（001試験、10 mg/kg Q3W）.....68
図 2.7.2-31　AN[redacted]の血清中 MK-3475濃度と、同じ用法・用量で投与したその他の患者の血清中 MK-3475濃度の比較（006試験、10 mg/kg Q2W）.....69
図 2.7.2-32　血清中 MK-3475濃度と QTc 間隔の関係.....70



C Confidential

# 付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　臨床試験データの一覧表 ..... 72
付録 2.7.2-2　母集団薬物動態解析結果の要約 ..... 73



Confidential

# 略号及び用語の定義

| 略号 | 定義 | |
|---|---|---|
| %CV | coefficient of variation of between-subject distributions of parameters | パラメータの個体間分布の変動係数 |
| ADA | anti-drug antibodies | 抗 MK-3475抗体 |
| AE | adverse event | 有害事象 |
| AEOSI | adverse events of special interest | 特に注目すべき有害事象 |
| AN | allocation number | 割付番号 |
| AST | aspartate transaminase | アスパラギン酸トランスアミナーゼ |
| AUC | area under the concentration-time curve | 濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}28\ day}$ | area under the concentration-time curve from day 0 up to day 28 | 投与開始後28日までの濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{ss,6wk}$ | area under the concentration-time curve at steady state over a 6-week interval | 定常状態時の6週間を累積した濃度－時間曲線下面積 |
| CD | cluster of differentiation | cluster of differentiation |
| CL | clearance | クリアランス |
| $C_{max}$ | maximum observed serum concentration | 最高血清中 MK-3475濃度 |
| $C_{trough}$ | concentration at the end of the dosing interval | 投与間隔終了時濃度 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| DTL | drug tolerance level | ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬剤濃度の基準値 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | Eastern Cooperative Oncology Group |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| FcRn | neonatal fragment crystallizable receptor | 新生児結晶化可能フラグメント受容体 |
| hERG | human ether-a-go-go-related gene | ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 |
| IgG | immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IL-2 | Interleukin-2 | インターロイキン-2 |
| $I_{max}$ | maximum inhibition parameter | 最大阻害のパラメータ |
| IPI | ipilimumab | イピリムマブ |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease | Modification of Diet in Renal Disease |
| NA | not applicable | 該当せず |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| PD-1 | programmed cell death-1 | プログラム細胞死-1 |
| PD-L1 | programmed cell death ligand 1 | PD-1リガンド1 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PK-PD | pharmacokinetic-pharmacodynamic | 薬物動態－薬力学 |
| Q2W | every 2 weeks | 2週間間隔投与 |
| Q3W | every 3 weeks | 3週間間隔投与 |
| QTc | corrected QT interval | 補正された QT 間隔 |



C Confidential

# 略号及び用語の定義（続き）

| 略号 | 定義 | |
|---|---|---|
| QTcF | corrected QT Interval -Fridericia correction method | Fridericia 法で補正された QT 間隔 |
| RECIST | response evaluation criteria in solid tumors | 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン |
| RSE | relative standard error | 相対標準誤差 |
| SEB | Staphylococcal enterotoxin B | ブドウ球菌エンテロトキシン B |
| SLD | sum of longest dimensions | 最長径の和 |
| $t_{1/2}$ | elimination half-life | 消失半減期 |
| $T_{max}$ | time of maximum observed serum concentration | 最高血清中 MK-3475濃度到達時間 |
| $V_c$ | central volume of distribution | 中心コンパートメントの分布容積 |
| $V_{d,ss}$ | volume of distribution at steady state | 定常状態での分布容積 |
| $V_p$ | peripheral volume of distribution | 末梢コンパートメントの分布容積 |



Confidential

## 2.7.2　臨床薬理試験

### 2.7.2.1　背景及び概観

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は、プログラム細胞死-1（PD-1）受容体とそのリガンドである PD-L1及び PD-L2の相互作用を強力かつ高選択的に直接阻害する、免疫グロブリン G4（IgG4）/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体である。PD-1経路は、腫瘍細胞が活性化 T 細胞による免疫機構を抑制（免疫寛容）するに当たり、主要な免疫制御スイッチである[資料5.4: 16]。多くのがん腫で、予後不良及び生存率の低さと腫瘍細胞上での PD-L1の高発現が相関することが、また程度は劣るが、PD-L2の高発現とも相関することが知られている[資料5.4: 21]、[資料5.4: 23]、[資料5.4: 22]、[資料5.4: 24]、[資料5.4: 25]。さらに、PD-1は悪性黒色腫患者で腫瘍特異的 T 細胞の増殖を抑制することが示唆されている[資料5.4: 26]。MK-3475は健康成人及びがん患者の培養血液細胞において T 細胞の免疫応答を増強する。重要な点として、MK-3475はがん微小環境において腫瘍特異的な細胞障害性 T 細胞を活性化させるが、T 細胞受容体シグナル非存在下では T 細胞を活性化させない[2.4.2.1.1.3 項]。したがって、MK-3475は目標とする抗腫瘍活性を有しつつ、副作用は化学療法又は他の免疫チェックポイント阻害剤に比べて低いと考えられる[資料5.4: 56]。

MK-3475は2015年9月現在、進行性悪性黒色腫に対して、米国、EU 及び韓国を含む41の国で承認されている。本概要では、これまでに非日本人患者から得られたデータと併せて日本人悪性黒色腫患者を対象とした MK-3475の臨床薬理学的プロファイルを示す。MK-3475の臨床薬理の検討には、海外第 I 相試験（KEYNOTE-001試験、以下001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）、国内第 I 相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）及び国内後期第 I 相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）の計5試験のデータを用いた。

母集団薬物動態解析では、001、002及び006試験の非日本人患者［大半が悪性黒色腫患者、一部非小細胞肺癌（NSCLC）患者を含む］を対象に、内因性要因及び外因性要因が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を評価した[2.7.2.2.6.1 項]。さらに、日本人と非日本人との薬物動態が同様であることを確認するため、上記の非日本人患者データに日本人患者データを追加して、各患者の薬物動態パラメータのベイズ推定値に基づいて、非日本人患者（001、002及び006試験）と011及び041試験の日本人患者での結果を比較した[2.7.2.3.1.2 項]、[資料5.3.5.3.2: MS2]。

MK-3475の曝露量と臨床的有効性及び安全性の関係を評価するため、非日本人を対象とした海外臨床試験成績の統合データを用い、曝露－応答解析を実施した[資料5.3.5.3.4: MS4]、[資料5.3.5.3.5: MS5]。その結果、検討した用法・用量［2又は10 mg/kg を3週間間隔投与（Q3W）及び10 mg/kg を2週間間隔投与（Q2W）］で、有効性（腫瘍縮小率）及び安全性［免疫関連の特に注目すべき有害事象（AEOSI）の発現割合］ともに曝露量との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。これにより、臨床試験で評価した用量（2及び10 mg/kg）で既に有効性は最大に到達していることが支持された。また、011及び041試験の日本人患者においても、曝露量と有効性の関係に同様の傾向がみられ、切除不能又は転移性の日本人悪性黒色腫患者に対し承認申請用法・用量である2 mg/kg Q3W を投与する妥当性が示された[2.7.2.1.2.3 項]。



C Confidential

MK-3475の臨床薬理の概要を[2.7.2.1.1 項]に示す。用法・用量、及び臨床的に意味のある影響がみられない、すなわち適切な有効性と安全性を得るための曝露量の変動許容範囲の設定根拠は、[2.7.2.1.2 項]に要約した。また、個別の試験結果については[2.7.2.2 項]に示した。内因性要因及び外因性要因が MK-3475の曝露量（AUC）に及ぼす影響は、非日本人患者のデータを用い、母集団薬物動態解析により評価した[2.7.2.2.6.1 項]。なお、日本人患者は全体の母集団に対して例数が限られていたため、日本人患者のみのデータを用いた母集団薬物動態解析に基づく共変量の統計的な評価は実施していない。ただし、非日本人患者で構築した MK-3475の薬物動態と共変量の関係が日本人患者にも適用可能であることを、視覚的に確認した[資料5.3.5.3.2: MS2]。その後、母集団薬物動態解析から得られた各患者の曝露量の推定値を用いて、悪性黒色腫患者における曝露量と有効性の関係を評価した。有効性の評価には、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST 1.1）に基づき中央判定機関が評価した腫瘍の測定結果を用いた[2.7.2.2.6.2 項]。また、安全性についても曝露量との関係を評価し、[2.7.2.2.6.3 項]に示した。全試験を通しての結果の比較と解析は[2.7.2.3 項]に、免疫原性及び補正された QT 間隔（QTc）延長についての評価は[2.7.2.4 項]にそれぞれ示した。

### 2.7.2.1.1　　MK-3475の薬物動態及び臨床薬理の概要

[表 2.7.2-1]に臨床薬理の検討に用いた臨床試験の要約を示した。また、[表 2.7.2-2]にはそれぞれの解析に含まれる臨床試験名、患者数、主要変数及びデータカットオフ日を示した。母集団薬物動態解析では、薬物動態プロファイルの特徴を明らかにし、MK-3475の曝露量に対する共変量の影響を検討した［以後、「曝露量」は特に記載がない場合、血中濃度の全身曝露量（濃度－時間曲線下面積：AUC）とする］。本項では、母集団薬物動態解析に基づく MK-3475の薬物動態の概要を示す。さらに、有効性及び安全性と MK-3475の曝露量との関係を、母集団薬物動態解析により推定した各患者の曝露量を用いて評価した。その結果について本項に示す。

ADME プロファイル

海外試験のデータ（001、002及び006試験）を用いた母集団薬物動態解析の結果より[資料5.3.5.3.1: MS1]、MK-3475のクリアランスは0.202 L/day と低く、分布容積は7.38 L と小さかったことから、MK-3475は典型的なモノクローナル抗体薬の薬物動態プロファイルを示した。個々の薬物動態パラメータのベイズ推定の結果、薬物動態パラメータ（クリアランス及び分布容積）は非日本人と日本人患者で類似していた[2.7.2.3.1.2 項]。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。MK-3475は PD-1受容体に特異的な抗体であるため、他の蛋白には結合しない。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、チトクロム P450（CYP）は関与せず、腎臓からの排泄もほぼないと予想される。MK-3475の詳細な ADME プロファイルは[2.7.2.3.2.1 項]に記載する。


C Confidential

表 2.7.2-1　　臨床薬理の検討に用いた試験の概要

| 試験名 | 実施地域 | 相 | パート | 対象患者 | 用法・用量 | イピリムマブ治療歴 | 割付方法 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| KEYNOTE-001<br>（001試験） | 海外 | I | A | 固形がん | 1 mg/kg Q2W<br>3 mg/kg Q2W<br>10 mg/kg Q2W | NA | 非無作為化 |
| | | | A1 | 固形がん | 10 mg/kg Q2W | NA | 非無作為化 |
| | | | A2[a] | 固形がん | 2 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q3W | NA | 無作為化 |
| | | | B1 | 悪性黒色腫 | 2 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q2W<br>10 mg/kg Q3W | 未治療又は既治療 | 非無作為化 |
| | | | B2 | 悪性黒色腫 | 2 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q3W | 抵抗性 | 無作為化 |
| | | | B3 | 悪性黒色腫 | 10 mg/kg Q2W<br>10 mg/kg Q3W | 未治療、既治療<br>又は抵抗性 | 無作為化 |
| | | | C[b] | NSCLC | 10 mg/kg Q3W | NA | 非無作為化 |
| | | | D | 悪性黒色腫 | 2 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q3W | 未治療 | 無作為化 |
| | | | F1[b] | NSCLC | 2 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q2W | NA | 無作為化 |
| | | | F2[b] | NSCLC | 10 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q2W | NA | 無作為化 |
| | | | F3[b] | NSCLC | 2 mg/kg Q3W | NA | 非無作為化 |
| KEYNOTE-002<br>（002試験） | 海外 | II | | 悪性黒色腫 | 2 mg/kg Q3W<br>10 mg/kg Q3W | 抵抗性 | 無作為化 |
| KEYNOTE-006<br>（006試験） | 海外 | III | | 悪性黒色腫 | 10 mg/kg Q2W<br>10 mg/kg Q3W<br>イピリムマブ | 未治療 | 無作為化 |
| KEYNOTE-011<br>（011試験） | 国内 | I | A | 固形がん | 2 mg/kg Q2W<br>10 mg/kg Q2W | NA[c] | 非無作為化 |
| KEYNOTE-041<br>（041試験） | 国内 | Ib | | 悪性黒色腫 | 2 mg/kg Q3W | NA[c] | 非無作為化 |

NSCLC = 非小細胞肺癌、Q2W = 2週間間隔投与、Q3W = 3週間間隔投与、NA = 該当せず
[a] 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 のいずれかで投与した
[b] 本承認申請にはパート C 及び F の有効性、安全性データは含まない
[c] 全例未治療

Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[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]



C Confidential

表 2.7.2-2　　各解析に用いたデータセット

| 解析 | 資料 | 試験 | 例数 | 主要変数 | PK/ADA データカットオフ日 |
|---|---|---|---|---|---|
| 001試験<br>治験総括報告書 1 | [資料5.3.5.2.1.1:<br>P001V01] | 001試験　パート A、A1、A2、<br>B1、B2、C、D | 479[b] | MK-3475濃度、ADA 検体測定結果 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 001試験<br>治験総括報告書 2 | [資料5.3.5.2.1.2:<br>P001V02] | 001試験　パート B1、B2、B3、D | 652[b] | MK-3475濃度、ADA 検体測定結果 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日（PK）<br>[redacted]年[redacted]月[redacted]日（ADA） |
| 002試験<br>治験総括報告書 | [資料5.3.5.1.1:<br>P002V01] | 002試験 | 435[b] | MK-3475濃度、ADA 検体測定結果 | 2014年5月12日 |
| 006試験<br>治験総括報告書 | [資料5.3.5.1.2:<br>P006V01] | 006試験 | 552[b] | MK-3475濃度、ADA 検体測定結果 | 2014年9月3日 |
| 011試験<br>治験総括報告書[a] | [資料5.3.5.2.2:<br>P011V01] | 011試験　パート A | 10[b] | MK-3475濃度、ADA 検体測定結果 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 041試験<br>治験総括報告書 | [資料5.3.5.2.3:<br>P041V01] | 041試験 | 42[b] | MK-3475濃度、ADA 検体測定結果 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 母集団薬物動態解析<br>（非日本人） | [資料5.3.5.3.1:<br>MS1] | （海外試験）<br>001試験　パート A、A1、A2、<br>B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3<br>002試験、006試験 | 2,195 | MK-3475濃度、<br>ベースラインでの人口統計学的特性 | 001試験<br>パート A：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>パート B、D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>パート C、F：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>002試験：2014年5月12日<br>006試験：2014年9月3日 |
| 母集団薬物動態解析<br>（非日本人+日本人） | [資料5.3.5.3.2:<br>MS2] | （国内試験）<br>011試験　パート A、041試験<br><br>（海外試験）<br>001試験　パート A、A1、A2、<br>B1、B2、B3、C、D、F1、F2、F3<br>002試験、006試験 | （日本人）<br>52<br><br>（非日本人）<br>2,195 | MK-3475濃度、<br>ベースラインでの人口統計学的特性 | 001試験<br>パート A：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>パート B、D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>パート C、F：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>002試験：2014年5月12日<br>006試験：2014年9月3日<br>011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 免疫原性評価 | [資料5.3.5.3.3:<br>MS3] | （国内試験）<br>011試験　パート A（10例）[a]、041<br>試験（42例）<br><br>（海外試験）<br>001試験[e]　パート B1、B2、B3、<br>D、002試験、006試験 | （日本人）<br>52<br><br>（非日本人）<br>1,646 | MK-3475濃度、ADA 検体測定結果 | 001試験<br>パート B、D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>002試験：2014年5月12日<br>006試験：2014年9月3日<br>011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |



C Confidential

表 2.7.2-2　　各解析に用いたデータセット（続き）

| 解析 | 資料 | 試験 | 例数 | 主要変数 | PK/ADA データカットオフ日 |
|---|---|---|---|---|---|
| 有効性についての曝露-応答解析（非日本人） | [資料5.3.5.3.4: MS4] | 001試験　パート B1、B2、B3、D<br>002試験、006試験 | 1,366 | 腫瘍サイズ（最長径の和：SLD）、母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC）、ベースラインでの人口統計学的特性 | 001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>002試験：2014年5月12日<br>006試験：2014年9月3日 |
| 有効性についての曝露-応答解析（日本人） | [資料5.3.5.3.2: MS2] | 011試験、041試験 | 45 | 腫瘍サイズ（SLD）、母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC） | 011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 安全性についての曝露-応答解析（非日本人） | [資料5.3.5.3.5: MS5] | 001試験　パート B1、B2、B3、D<br>002試験 | 999 | 免疫関連の有害事象データ、母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC）、ベースラインでの人口統計学的特性 | 001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>002試験：2014年5月12日 |
| 安全性についての曝露-応答解析（日本人） | [資料5.3.5.3.2: MS2] | 041試験 | 42 | 免疫関連の有害事象データ、母集団薬物動態解析から推定した各患者の MK-3475の曝露量（AUC） | 041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| PK-QTc 解析 | [資料5.3.5.3.6: MS6] | 001試験　パート A、A1、A2、B1、B2、C、D | 434 | QTc 測定値、MK-3475濃度、ベースラインでの人口統計学的特性 | [redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 抗腫瘍効果に関するトランスレーショナル PK-PD 解析 | [資料5.3.5.3.7: MS7] | マウスのデータ、ヒト PK[c,] | 276[c,d] | MK-3475濃度、抗腫瘍効果、受容体占有率 | NA |
| ex vivo IL-2放出データに基づく PK-PD 解析 | [資料5.3.5.3.8: MS8] | 001試験　パート A、A2 | 22 | MK-3475濃度、ex vivo IL-2放出 | NA |

[a] 011試験には悪性黒色腫以外の患者も含む（悪性黒色腫：3例、NSCLC：5例、その他：2例）
[b] 薬物動態を評価した患者数
[c] マウスの PK 解析の検体数。ヒト PK のデータは[資料5.3.5.3.8: MS8]に基づく
[d] データセットの詳細は非臨床の報告書[資料4.2.1.1.7: PD007]に記載
[e] 001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]では、ADA のデータカットオフ日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であり、その他のデータの[redacted]年[redacted]月[redacted]日と異なるが、これは当時測定可能であった ADA 検体が[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのものであったためである。なお、最新の解析には[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの ADA 検体を用いた。

Data source : [資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[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]、[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS2]、[資料5.3.5.3.3: MS3]、[資料5.3.5.3.4: MS4]、[資料5.3.5.3.5: MS5]、[資料5.3.5.3.6: MS6]、[資料5.3.5.3.7: MS7]、[資料5.3.5.3.8: MS8]、[資料4.2.1.1.7: PD007]



Confidential

内因性要因

一般的なモノクローナル抗体と同様に、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。母集団薬物動態モデルでは、薬物動態パラメータに対する体重の影響をアロメトリックスケーリングで表現した。

海外の001、002及び006試験のデータ（2,195例）から、年齢、人種、腎機能障害及び肝機能障害などの内因性要因は、曝露量に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった[資料5.3.5.3.1: MS1]。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[資料5.3.5.3.2: MS2]。

検討した用量範囲内で、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 NSCLC）、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG performance status）及びイピリムマブ前治療歴は、MK-3475のクリアランスに対して統計的には有意であったものの、設定した曝露量の変動許容範囲に基づき、臨床上重要な影響を及ぼさないと考えられた[資料5.3.5.3.1: MS1]。

以上の結果より、内因性要因によって用法・用量を調整する必要はない。

外因性要因

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って消失することから、MK-3475の曝露量は食事又は薬物との併用による影響を受けないと考えられる。したがって、食事の影響試験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、免疫関連の副作用改善のために副腎皮質ホルモン剤を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、非日本人患者のデータを用いた母集団薬物動態解析にて評価した[資料5.3.5.3.1: MS1]。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与と MK-3475の曝露量の間に関連は認められなかった。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[資料5.3.5.2.1.1:  P001V01]、[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]、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は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又はその他の免疫抑制剤を使用することは可能である。


C Confidential

QTc 延長の可能性

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。

免疫原性

001、002、006、011及び041試験のデータを統合して免疫原性を評価した[2.7.2.4 項]。評価可能な患者は1,586例であった。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（52例中45例が悪性黒色腫患者）。

他のモノクローナル抗体薬と同様、検体中の MK-3475は抗 MK-3475抗体（ADA）の検出を妨げることがある[2.7.1.1 項]、[2.7.2.4.1 項]。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 ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬剤濃度の基準値（DTL）を超えていた場合］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（DTL 以下）、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%）であった。

次に、陽性となった患者について評価した。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 DTL 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の初回投与前に検出されたことより、MK-3475の投与にかかわらない陽性と判定した。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。

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。また日本人患者では、MK-3475投与の有無にかかわらず、いずれの患者でも陽性は認められず、不確定が8例で、陰性が44例であった。


C Confidential

#### 2.7.2.1.2　承認申請用法・用量の根拠

##### 2.7.2.1.2.1　要約

MK-3475の薬理作用は、T 細胞上にある PD-1受容体に結合することで発現する。そのため、最適な用法・用量は、結合可能な循環血中 T 細胞上 PD-1受容体への結合を飽和するために必要なMK-3475の曝露量に依存すると考えられる。この作用が得られ、臨床上最大のベネフィットが得られる可能性が高い最低用量として、2つの異なる薬物動態－薬力学的（PK-PD）評価に基づき2 mg/kg を選択した[資料5.3.5.3.8: MS8]、[資料5.3.5.3.7: MS7]、[2.7.3.4.1 項]。

これまでに実施した非日本人患者を対象とした臨床試験では、この早期の PK-PD 評価で確立した最低用量の2 mg/kg Q3W に加え、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の3つの用法・用量を検討した。日本人患者を対象とした試験では、011試験において2 mg/kg Q2W（3例）及び10 mg/kg Q2W（7例）並びに041試験において2 mg/kg Q3W（42例）の用法・用量を使用した。これらの試験から得られた臨床データを統合し、臨床的有効性及び安全性と曝露量の関係を評価するため、曝露－応答関係の解析を実施した。これらの解析では、異なる投与頻度（Q2W と Q3W）から得られたデータを同時に評価するため、曝露量としては定常状態時の6週間を累積した AUC（$AUC_{ss,6wk}$）を使用した。

##### 2.7.2.1.2.2　有効性が期待できる最小用量の設定根拠

進行性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。その結果、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得られる可能性の高い用量の下限として、ともに MK-3475 1～2 mg/kg Q3W が選択された。

1つ目の検討として、臨床バイオマーカーである IL-2の測定結果を用い、PK-PD 解析を行った[資料5.3.5.3.8: MS8]。ex vivo において、スーパー抗原であるブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）による刺激応答として、IL-2をはじめサイトカインが放出される[2.7.1.1.3.1 項]。SEB が引き金となった応答は PD-1経路により阻害されるが、PD-1阻害剤である MK-3475の存在下では応答が再び活性化される。したがって、IL-2の増加は、MK-3475による PD-1経路の機能的阻害を反映するため、MK-3475の標的との結合の指標として用いることができる。バイオマーカーのデータは、IL-2刺激比、すなわち採取した検体に SEB のみ加えたとき放出された IL-2量に対する、採取した検体に SEB 及び最大応答を得るために過剰量の MK-3475の両者を加えたときに放出された IL-2量の比として示した。001試験パート A 及び A2[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]で評価した、IL-2刺激比と血清中 MK-3475濃度の関係を[図 2.7.2-1]に示す。ベースライン時（MK-3475の初回投与前）又は MK-3475の濃度が極めて低い検体では、IL-2刺激比は約2付近、すなわち過剰量の MK-3475添加前は応答の活性化が十分でなかったため、MK-3475を過剰に加えることで応答が約2倍に増強された。一方、MK-3475の濃度が高い検体では、IL-2刺激比は約1付近、すなわち過剰量の MK-3475


C Confidential

を加えなくとも応答が十分に活性化されており、すでにPD-1の機能的阻害が最大に達していることが示唆された。

続いて、IL-2刺激比と血清中MK-3475濃度の関係を検討するため、シグモイド $I_{max}$ モデルを用いて PK-PD 解析を行った[資料5.3.5.3.8: MS8]。その結果、最大阻害の50%を達成する濃度は0.535 µg/mL と推定された[図 2.7.2-1]。なお、MK-3475 1 mg/kg Q3W 以上の用量を投与したときの定常状態トラフ濃度の分布は、本解析でMK-3475と標的との結合による機能的阻害がほぼ最大となると予想された濃度範囲に完全に収まった。このバイオマーカーのデータを用いた検討は様々な仮定、最も重要な仮定としては「血中と腫瘍細胞の間で、受容体の活性化を含む標的との結合過程が同様であること」に基づくものの、以上の結果から1 mg/kg 未満の用量ではPD-1受容体との結合が最大に達しておらず、臨床的有効性が得られる確率が低いと示唆された。

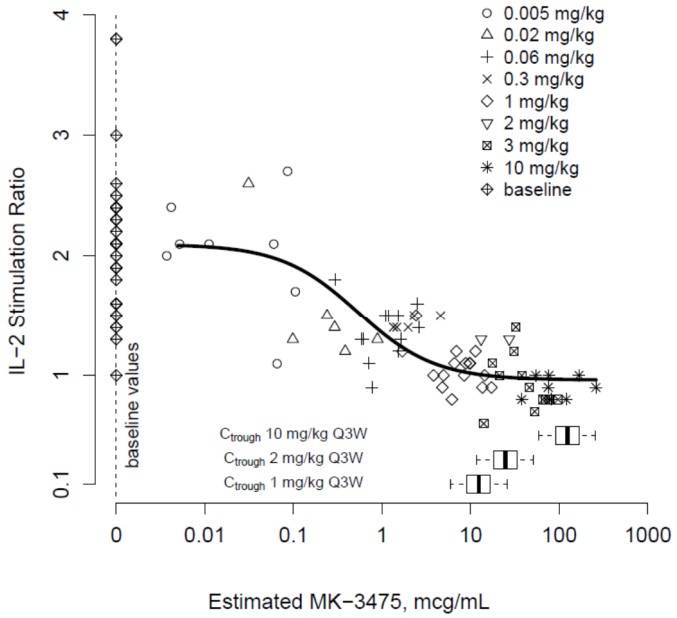



**図 2.7.2-1　ex vivo における MK-3475 の推定薬物濃度（$C_{trough}$）と IL-2 刺激比（PD-1 の機能的阻害の指標）の関係**

この結果は001試験パート A 及び A2のデータ（用量範囲：0.005～10 mg/kg）に基づく。シンボルは IL-2刺激比の観測値を表す。実線は IL-2 PK-PD モデルにより推定した関係を表す。x 軸上の血清中 MK-3475濃度は母集団薬物動態解析に基づく IL-2検体採取時点の推定値である。
図中の箱ひげ図は定常状態での母集団薬物動態モデルから予測した1、2及び10 mg/kg Q3W の用量での各トラフ濃度の分布を表す。中央線は中央値、箱は25～75パーセンタイルの範囲、ヒゲは5～95パーセンタイルの範囲を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.8: MS8]

2つ目の検討として、MK-3475の有効性が期待できる最小用量を裏付けるため、トランスレーショナル PK-PD 解析を行った[資料5.3.5.3.7: MS7]。この解析には、ヒトの疾患特性に加えて、同系マウスモデルから得られた非臨床の薬物動態データ、PD-1受容体占有率及び抗腫瘍効果データ、並びに001試験[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]で得られた早期臨床薬物動態データを統合して用いた。まず、モデルに対して、有効性に関わる主要な生理学的及び生物学的特徴（MK-3475の腫瘍組織への分布及びPD-1の阻害による腫瘍縮小作用）を組み込んだ。これにより、生理学的及び生物学


Confidential

的メカニズムを考慮した数式モデルを構築した。構築したモデルの妥当性を、マウスの試験データを用いて検証した。次に、ヒトでの予測に適するよう構築したモデルを変換し、臨床薬物動態データに基づくトランスレーショナルモデルを構築した。トランスレーショナルモデルの構築には、既に確立されている一般的な手法を用いた。例としては、抗体の組織分布についてのモデルを、マウスからヒトに適するモデルに変換する手法を用いた。また、主要な抗腫瘍効果パラメータのスケーリングに関して考えられるあらゆる想定をし、モデルを構築した。

構築したトランスレーショナルモデルを用いて、MK-3475の各用量に対して腫瘍縮小率をシミュレーションした。腫瘍縮小率の結果を抗腫瘍効果の各分類の確率に要約し、MK-3475の用量との関係を評価した[図 2.7.2-2]。その結果、0.15 mg/kg Q3W をはじめ極めて低い用量では、最も確率が高い抗腫瘍効果は安定（Stable）であったが、0.5 mg/kg Q3W では部分奏効（Partial）の確率が高まった。1 mg/kg Q3W 以上では、抗腫瘍効果のほぼすべてが部分奏効（Partial）又は完全奏効（Major）と予測された。また、臨床的に意義のある、部分奏効（Partial）（RECIST では腫瘍サイズの30%以上減少）の確率が最大となるのは1～2 mg/kg Q3W 以上の用量と予測された。

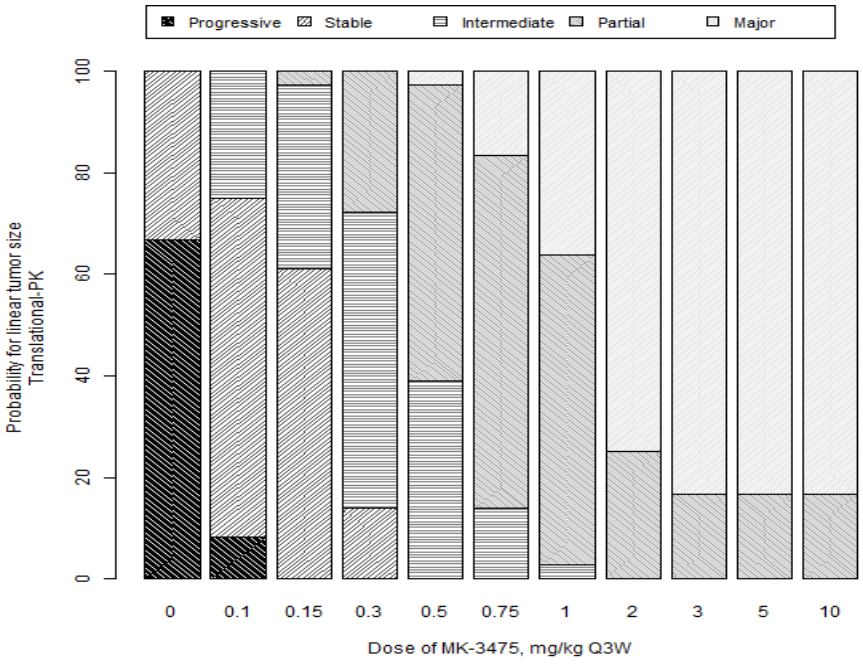



**図 2.7.2-2　トランスレーショナル PK-PD モデルを用いて予測した MK-3475 の用量と反応（抗腫瘍効果の確率）の関係**

確率の予測値は、ヒト悪性黒色腫の増殖速度（速い、遅い、中間）及び殺腫瘍率のスケーリング（増殖率又は血流量に従う）に関する種々のシナリオの下で算出し、モデルのパラメータの不確実性を考慮した。抗腫瘍効果確率の各分類の境界値の定義は、進行（Progressive）：腫瘍サイズが20%を上回る増加、安定（Stable）：20%増加～10%減少、中間（Intermediate）：10%～30%減少、部分奏効（Partial）：30%～50%減少、完全奏効（Major）：50%を上回る減少、とした。
Data source：[資料5.3.5.3.7: MS7]

上記の2種類の PK-PD アプローチ（バイオマーカーである IL-2の ex vivo データを用いた PK-PD 解析、及びトランスレーショナル PK-PD 解析）から、MK-3475の臨床試験で評価した用量の下限


C Confidential

値（2 mg/kg Q3W）が妥当であると考えられた。ex vivo での IL-2バイオマーカーPK-PD 解析は臨床データに基づく解析であり、有効性は末梢での PD-1との結合と関連する、という仮定を必要とする。一方、トランスレーショナル PK-PD 解析では、生理学を考慮したモデルを用い、マウスの非臨床データをヒトに外挿している。上記の2種類の解析はこのような違いがあるにもかかわらず、ともに、臨床的有効性が得られる可能性が高い最低用量としては1～2 mg/kg Q3W と一致しており、1 mg/kg Q3W 未満の用量では限られた臨床的有効性しか得られないと予測されている。したがって、これら2種類の PK-PD 解析の結果を総合して考えると、2 mg/kg Q3W が臨床試験で有効性を示す可能性が高いと考えられた。

#### 2.7.2.1.2.3　　臨床的有効性に関する曝露－応答関係

MK-3475の曝露量と腫瘍縮小率との関係を評価するため、非日本人悪性黒色腫患者（001試験のパート B1、B2、B3及び D 並びに002及び006試験）に2又は10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W を投与した際の腫瘍サイズのデータを用いて、曝露－応答解析を実施した[資料5.3.5.3.4: MS4]。

なお、日本人患者はデータが限られていたため、日本人患者を含めた曝露－応答解析は実施していない。ただし、日本人患者と非日本人患者で同様の曝露－応答関係がみられることを確認するため、011試験（2又は10 mg/kg Q2W、3例）及び041試験（2 mg/kg Q3W、42例）の日本人悪性黒色腫患者の結果を用いて曝露量と有効性の関係を検討し、非日本人患者の結果と比較した[資料5.3.5.3.2: MS2]。

<u>非日本人患者；腫瘍縮小率に関する曝露－応答解析（001、002及び006試験）</u>

有効性と MK-3475の曝露量との関係を評価するため、有効性の指標として腫瘍サイズ（最長径の和：SLD）の変化率を用い、曝露－応答解析を行った[資料5.3.5.3.4: MS4]。解析には、001、002及び006試験（非日本人患者）で、ベースライン時に測定可能病変を有し、かつ定常状態の AUC が得られた患者1,366例のデータを用いた。曝露量の指標には、母集団薬物動態モデルから予測した各患者の $AUC_{ss,6wk}$ を用いた。解析の結果、臨床試験で検討した用量範囲（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W）において、MK-3475の曝露量と有効性の間に統計的に有意な又は臨床的に意味のある関係は認められなかった。

曝露量と有効性の関係をさらに詳細に評価するため、モデルを用いて共変量を探索し、腫瘍の縮小に影響を及ぼす因子を検討した。その結果、PD-L1の発現と腫瘍サイズの縮小率の間及び BRAF 変異と腫瘍増殖速度の間には有意な関係が認められた。さらに、イピリムマブ前治療歴がある場合、又はベースラインの腫瘍サイズが一定値以上の場合、MK-3475の効果が低くなることが示唆された。これらの影響を組み込んで、再度曝露－応答解析を実施した。なお、イピリムマブ既治療群と未治療群で、低用量を投与した患者の割合が不均衡であったことから、交絡を避けるため、イピリムマブ前治療歴の有無で層別解析した。腫瘍縮小率に対する曝露量の影響を slope 値（0のとき：MK-3475は曝露量に関わらず一定の腫瘍縮小効果を発揮、1のとき：MK-3475はその曝露量に比例して腫瘍縮小効果を発揮）で評価し、この値がイピリムマブ既治療群で0.100、イピリムマブ未治療群で0.131であったことから、イピリムマブ既治療群・未治療群ともに、曝露量

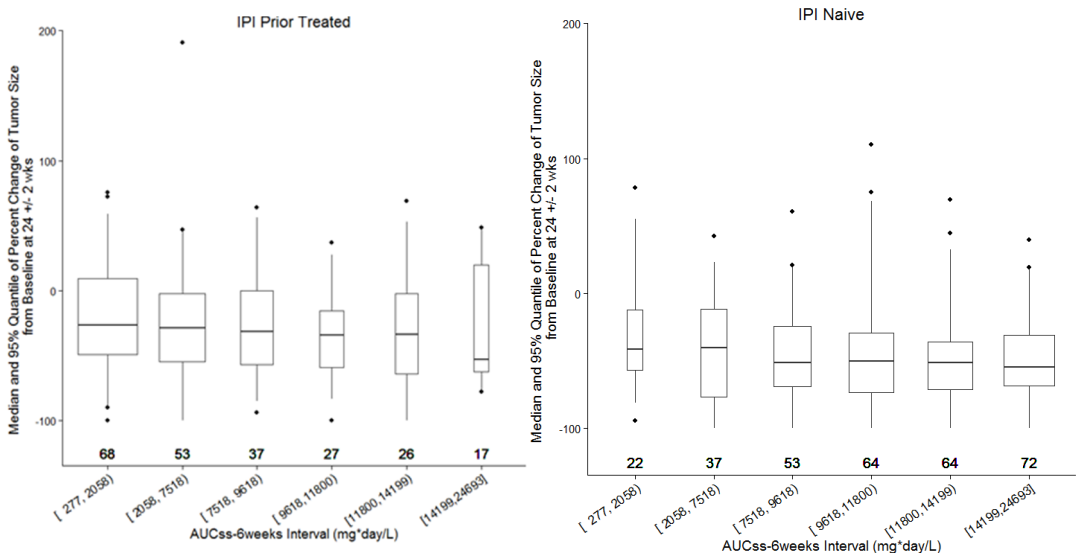

C Confidential

と腫瘍縮小率の間にわずかに関係が認められた。しかし、この関係は統計的に有意ではなかった（イピリムマブ既治療群：P＝0.25 、イピリムマブ未治療群：P＝0.20）。

また、臨床試験を想定したシミュレーションから、イピリムマブ既治療群・未治療群ともに、検討した用法・用量の範囲では曝露量の変化にかかわらず奏効率はほぼ一定であり、2～10 mg/kg の間でみられたわずかな奏効率の違いは、臨床的有効性に意味のある差ではないと予測された[図 2.7.2-3]。シミュレーションで評価した用法・用量間で、奏効率の予測値の信頼区間は重なっており、差が示されなかった。したがって、広い用量範囲及びその曝露量にわたって奏効率の中央値に大きな差がみられないと予測された。また、腫瘍増殖が進行する患者の割合についても、この広い用量範囲においてほぼ同様であると予測された。これらのシミュレーションの結果から、試験した用法・用量の範囲内で曝露－応答関係は概して一定で、既に2 mg/kg Q3W で有効性が最大に到達していることが示唆された。


C Confidential

（A）イピリムマブ既治療　　（B）イピリムマブ未治療




（C）イピリムマブ既治療　　（D）イピリムマブ未治療

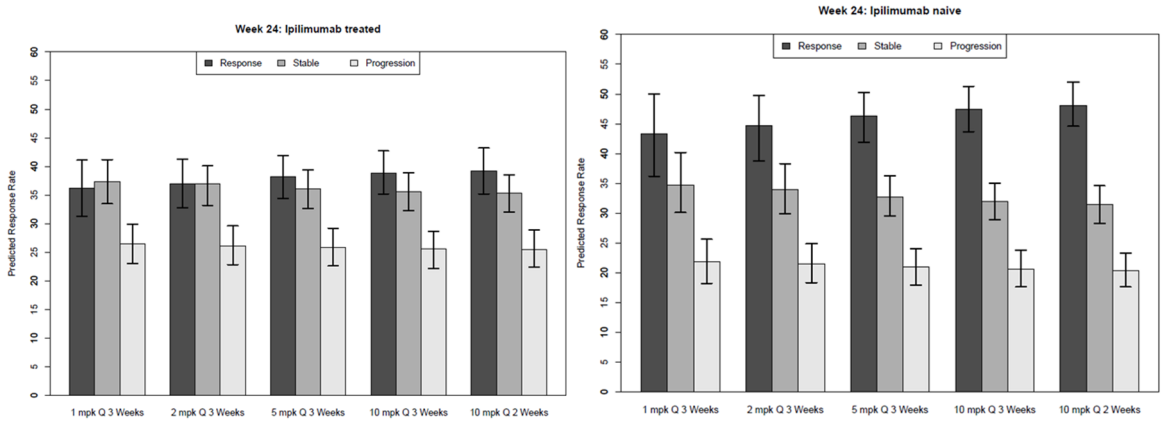



**図 2.7.2-3　MK-3475 の曝露量と抗腫瘍効果の関係（001、002 及び 006 試験の非日本人悪性黒色腫患者）及びシミュレーションに基づく用法・用量と推定抗腫瘍効果の関係**

(A) (B) 24±2週及び $AUC_{ss,6wk}$ におけるベースラインからの腫瘍サイズの変化率。各群の例数を図中に示す。箱外の垂直線（ヒゲ）は第1及び第3四分位外の変動を表す。ヒゲの終点は実測値の5及び95パーセンタイルを示す。
(C) (D) PD-L1陽性患者に1 mg/kg Q3Wから10 mg/kg Q2Wを投与したときのシミュレーションによる24週時の推定奏効率の中央値。エラーバーは推定値の90%信頼区間を示す。RECIST の基準（進行：ベースラインからの変化率≥20%、安定：30%～20%、奏効：≤30%）を参考に奏効を3つに分類［進行（Progression）、安定（Stable）及び奏効（Response）］。
Data source：[資料5.3.5.3.4: MS4]

<u>日本人患者；有効性に関する曝露－応答関係の探索的な解析</u>

日本人悪性黒色腫患者の用法・用量の妥当性を評価するため、まず、日本人悪性黒色腫患者と非日本人悪性黒色腫患者の曝露量を比較した。すなわち、日本人悪性黒色腫患者（011及び041試験）並びに非日本人悪性黒色腫患者（001、002及び006試験）について、母集団薬物動態解析の結果から、ベイズ推定に基づく各患者の薬物動態パラメータ値を用いて定常状態の AUC（$AUC_{ss,6wk}$）を算出し、比較した[資料5.3.5.3.2: MS2]、[図 2.7.2-19]。その結果、日本人患者の曝露量の分布は、


C Confidential

非日本人患者の曝露量の分布内に含まれた。

日本人患者の例数は少ないことから、曝露－応答関係について、統合解析による日本人患者と非日本人患者の間での比較は実施していないが、MK-3475の $AUC_{ss,6wk}$ と24±2週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係を、イピリムマブ未治療の非日本人患者及び日本人患者データを用いて視覚的に比較した[図 2.7.2-4]。その結果、日本人患者の腫瘍サイズのベースラインからの変化率は、非日本人の結果とほぼ同様の傾向を示した。さらに、各日本人患者の $AUC_{ss,6wk}$ は、非日本人患者に2～10 mg/kg を投与した際に一定な曝露－応答関係を示し、ほぼ最大の有効性を示した $AUC_{ss,6wk}$ の範囲内に含まれることが明らかとなった。

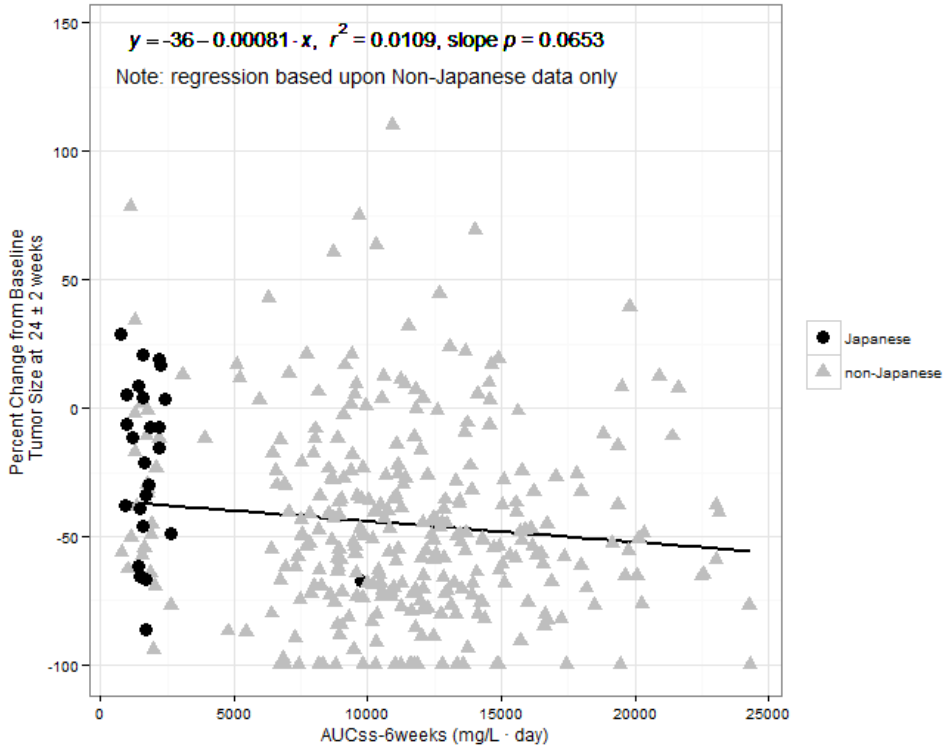



**図 2.7.2-4　イピリムマブ未治療の非日本人患者（001、002 及び 006 試験）及び日本人患者（011 及び 041 試験）に 2 mg/kg を Q2W 又は Q3W、若しくは 10 mg/kg を Q2W 又は Q3W で投与した際の、曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と 24±2 週時点の腫瘍サイズのベースラインからの変化率の関係**

Data source：[資料5.3.5.3.2: MS2]

以上、腫瘍サイズの変化をモデル解析によって検討した結果、非日本人及び日本人の悪性黒色腫患者に2～10 mg/kg を投与したときの曝露量の範囲において、腫瘍サイズは、MK-3475の曝露量の変化に伴う統計的有意な又は臨床的に意味のある変動は起こさないことが示された。また日本人患者に2 mg/kg Q3W で投与したときの曝露量の分布は、非日本人患者に同じ用法・用量で投与したときの曝露量の分布の範囲に含まれた。日本人患者のデータは限られているものの、日本人患者に2 mg/kg Q3W で投与したときの腫瘍サイズのベースラインからの変化率は非日本人患者で


C Confidential

構築した曝露－応答関係と同様の傾向を示した。

したがって、国内臨床試験で評価し、かつ米国及び EU を含む海外で承認されている用法・用量である2 mg/kg Q3W は、切除不能又は転移性の日本人悪性黒色腫患者に対しても適切な用法・用量であることが示された。この結果は、同様のエンドポイントに基づき実施した有効性解析の結果とも矛盾しなかった[2.7.3 項]。

#### 2.7.2.1.2.4　　臨床的安全性に関する曝露－応答関係

MK-3475の曝露量と臨床的安全性の関係を評価するため、001（パート B1、B2、B3及び D）及び002試験の非日本人悪性黒色腫患者に3つの異なる用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W）で MK-3475を投与した際の統合データ（999例）を用い、免疫関連の AEOSI に関する曝露－応答解析を実施した。なお、例数が限られていたため日本人患者を含めた曝露－応答解析は実施していないが、041試験の日本人患者のデータ（42例、2 mg/kg Q3W）を用い、非日本人患者と日本人患者で曝露－応答関係に同様の傾向がみられるかを探索的に検討した[資料5.3.5.3.2: MS2]。

<u>非日本人患者；免疫関連の AEOSI に関する曝露－応答解析</u>

MK-3475の作用機序を考慮して、安全性と MK-3475の曝露量との関係を評価する際には、免疫関連の AEOSI（軽度の皮膚疾患は除く）に注目し、ロジスティック回帰分析を実施した[資料5.3.5.3.5: MS5]。解析には、001、002試験の非日本人患者999例のデータを用いた。曝露量としては、有効性に関する曝露－応答関係の解析と同様、母集団薬物動態解析から推定した $AUC_{ss,6wk}$ を使用した。

解析の結果、MK-3475の曝露量は AEOSI の発現に有意に影響を及ぼす因子ではなく（P=0.34）、検討した用量範囲では曝露量が増加しても AEOSI の発現割合は一定であることが確認された。MK-3475の2及び10 mg/kg を Q3W で投与した際の AEOSI の発現割合の予測値は、2又は10 mg/kg Q3W 投与時の曝露量の中央値に対してそれぞれ16%（90%信頼区間：14%～20%）及び16%（90%信頼区間：14%～18%）で類似していた。[図 2.7.2-5]に MK-3475の曝露量と AEOSI の発現割合の関係を示す。なお、投与期間が AEOSI の発現割合に対して有意な共変量であったため、投与期間により層別した。


C Confidential

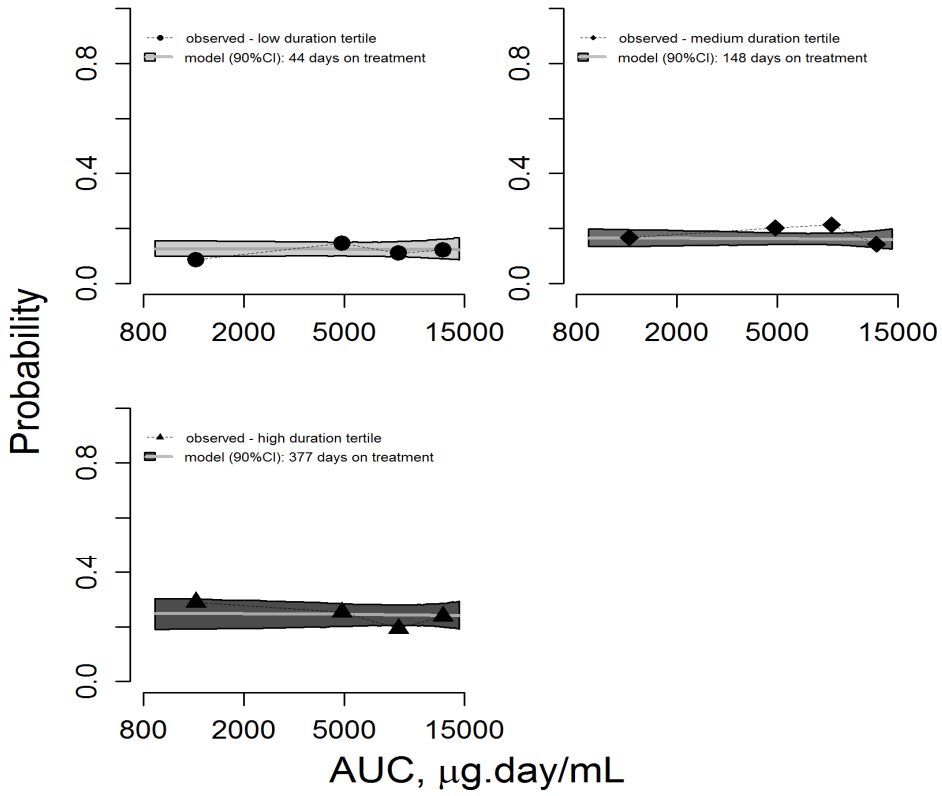



**図 2.7.2-5　MK-3475 の曝露量と AEOSI の発現割合の関係（001 及び 002 試験の悪性黒色腫患者の統合データに基づく解析結果）**

マーカーは実際のデータに基づく AEOSI の発現割合を表し、個々の患者の AUC 推定値が同様の例数になる幅で分割した。実線はモデルにより推定した確率を表す。網掛け部分は予測値の90%信頼区間を表す。各パネルは投与期間の三分位数を表す（投与期間の中央値はそれぞれ44、148及び377日間）。
Data source：[資料5.3.5.3.5: MS5]

日本人患者；安全性に関する曝露－応答関係の探索的な解析

臨床試験における日本人の患者数は限られていたことから、安全性に関する曝露－応答関係について、統合解析による日本人患者と非日本人患者の間での比較は実施していない。ただし、[2.7.2.1.2.3 項]に示した有効性に関する曝露―応答関係と同様に、日本人悪性黒色腫患者（42例、041試験）に2 mg/kg Q3W で投与した際の各患者の $AUC_{ss,6wk}$（各薬物動態パラメータのベイズ推定値を用いて算出）は、非日本人悪性黒色腫患者で安全性との関係がみられなかった $AUC_{ss,6wk}$ の範囲に含まれた[図 2.7.2-19]。さらに、日本人悪性黒色腫患者（041試験、42例）において、AEOSI の発現の有無によって定常状態の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）を比較した結果、曝露量の分布は AEOSI の発現の有無に関わらず類似していた[図 2.7.2-6]。この結果より、非日本人患者と同様、日本人患者においても曝露量の増加に伴って AEOSI の発現割合は増加しないことが示唆される。したがって、非日本人患者と同様に、日本人患者においても2 mg/kg Q3W から10 mg/kg Q2W の用量範囲にて AEOSI の発現に関する曝露－応答関係に統計的に有意な又は臨床的に意味のある関係はないことが示唆された。

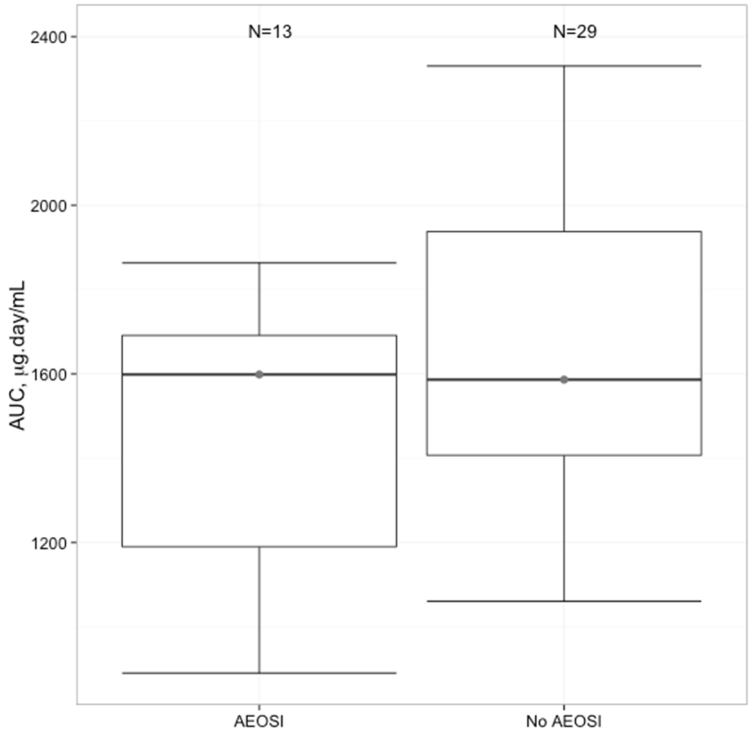



**図 2.7.2-6　　日本人悪性黒色腫患者（041 試験、2 mg/kg Q3W 投与）における AEOSI 発現の有無による曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）の比較**

箱の実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS2]

以上、一連の解析結果から、非日本人悪性黒色腫患者に2又は10 mg/kg を投与したとき、曝露量と AEOSI 発現割合に関連は認められなかった。また、患者数は限られていたものの、2 mg/kg Q3W で投与した日本人悪性黒色腫患者では、非日本人患者で確立した曝露－応答関係と同様の傾向を示し、AEOSI の発現割合は曝露量に関連しないことが示唆された。この結果は、安全性解析の結果[表2.7.4: 35]及び各 AEOSI の発現割合の結果[2.7.4.2 項]とも矛盾しなかった。

#### 2.7.2.1.2.5　　承認申請する用法・用量の根拠

承認申請する用法・用量（2 mg/kg Q3W）の設定根拠の詳細は[2.7.3.4.1 項]に記載したが、その要約を以下に示す。現在までに得られている臨床試験成績から、進行性悪性黒色腫患者に対する MK-3475 2又は10 mg/kg の投与はいずれも、十分な抗腫瘍効果並びに良好な安全性及び忍容性を示し、用量間で明らかな差はないことが確認された。これは、有効性及び安全性について実施した曝露－応答解析の結果からも確認した。有効性については、001、002及び006試験（非日本人患者）のデータを用い、MK-3475の広範囲の曝露量との関係を評価した結果、イピリムマブ既治療群・未治療群ともに、曝露量と有効性の間には関連がみられなかった[2.7.2.1.2.3 項]。用法・用量間（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）で腫瘍縮小効果に明らかな傾向が認められ


C Confidential

ず、さらに無増悪生存期間及び全生存期間も用法・用量によらず同程度であったことから、これらの用法・用量範囲で有効性に関して臨床上重要な差はないと考えられた[2.7.3.4.2 項]。安全性についても同様に、曝露－応答解析により MK-3475の曝露量との関係を評価した結果、AEOSIの発現割合には、2 mg/kg と10 mg/kg との間で臨床的に意味のある差がないと考えられた[2.7.2.1.2.4 項]。

米国及び EU をはじめ、進行性悪性黒色腫に対してこれまでに承認を取得しているすべての国において、用法・用量として2 mg/kg Q3W が承認されている。日本人患者52例に MK-3475を2又は10 mg/kg 投与したとき、その薬物動態は非日本人患者と同様であった[2.7.2.3.1.2 項]。また、各日本人患者の定常状態の曝露量は、非日本人悪性黒色腫患者で2～10 mg/kg の用量において有効性との関係が一定であると確認された曝露量の範囲、すなわちほぼ最大の有効性を示すことが明らかである MK-3475の曝露量の範囲内に含まれた[2.7.2.1.2.3 項]。日本人患者のデータを用いた探索的解析により、日本人患者における有効性及び安全性に関する曝露－応答関係は、非日本人患者で検討した2～10 mg/kg の用量範囲における関係と矛盾しなかった。したがって、日本人患者で用法・用量を調整する必要はなく、これまでの試験成績及び解析結果から、ほぼ最大の有効性を示した用量の下限値である2 mg/kg Q3W が承認申請用法・用量として妥当であることが示された。

#### 2.7.2.1.2.6　　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など）及び外因性要因（併用薬など）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%信頼区間が0.5から5.0の範囲内で変動する場合、その内因性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。この変動許容範囲の根拠の詳細を以下に示す。

臨床的意義を判断するための適切な曝露量の指標として、AUC を使用した。有効性の観点から、血中濃度を投与後時間で積分した値である AUC は、投与間隔全時点の血中濃度の総和を反映することから、投与後比較的緩徐に発現する腫瘍縮小効果との関連を評価するために適切な指標である。なお、トラフ濃度は、初期の曝露－応答関係の評価より AUC に比べ特に予測性は高くないと考えられ、これはトラフ濃度と AUC との高い相関に関係していると考えられた。また、安全性の観点からは、MK-3475の投与と関連した重大かつ急性の安全性所見、つまり $C_{max}$ と関連した重大な安全性所見は認められなかった。これらの結果に基づき曝露量の指標として AUC を用い、腫瘍サイズ及び有害事象に関する曝露－応答関係の解析を行った。

それらの曝露－応答解析の結果から、臨床的に意味のある影響を及ぼさない曝露量の変動許容範囲を設定した。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


C Confidential

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は認められない可能性が高いことに基づき設定した[2.7.2.1.2.3 項]。下限値の根拠はさらに、IL-2バイオマーカーに基づく PK-PD 解析[資料5.3.5.3.8: MS8] 及びトランスレーショナル PK-PD 解析[資料5.3.5.3.7: MS7]によっても支持された。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]。

以上の結果から、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

### 2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

001、002、006、011及び041試験で得られた個々の薬物動態の結果は各治験総括報告書に記載した[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[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]、[表 2.7.2-1]。以下ではその要約を示す。

#### 2.7.2.2.1　　001試験：海外第Ⅰ相試験

001試験[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]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 NSCLC の非日本人患者を対象とした多施設共同、非盲検、第Ⅰ相試験である。

##### 2.7.2.2.1.1　　薬物動態

<u>パート A 及び A1（固形がん）</u>

001試験パート A 及び A1[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]では、固形がん患者に対して MK-3475の1、3又は10 mg/kg を Q2W で静脈内投与した際の薬物動態を検討した。パート A 及び A1（用量漸増）では薬物動態のより正確な評価を行うために、初回と2回目の投与間隔は28日間とし、それ以降のサイクルでの投与間隔は14日間とした。初回投与時の薬物動態プロファイルを評価するため、初回投与後の8時点で血清中 MK-3475濃度測定用血液検体を採取した。また、反復投与時の曝露量及び定常状態への到達時期を評価するために、サイクル2以降の各サイクルで投与前及び投与後に血液検体を採取した。

非日本人患者に MK-3475の1、3又は10 mg/kg を初回静脈内投与（サイクル1、1～28日）した際、用量の増加に伴い MK-3475の曝露量も増加した[表 2.7.2-3]、[図 2.7.2-7]。$C_{max}$ 及び投与開始後28日までの AUC（$AUC_{0\text{-}28\ day}$）の平均値は、やや投与量の増加以上の増加がみられたが、これは1及び3 mg/kg の患者が少数例であったためと考えられる（1 mg/kg : 4例、3 mg/kg : 3例、10 mg/kg : 10例）。なお、より多くの患者（非日本人患者）のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析から、この用量範囲における $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}28\ day}$ の用量比例性を確認した[2.7.2.3.2.3 項]。初回投与後28日間の血清中濃度のデータを用い、ノンコンパートメント解析より算出した平均消失半減期（$t_{1/2}$）の推定値は14.1～21.6日であった。なお、検体採取期間が28日間と限られた期間であったことを考慮すると、この $t_{1/2}$ の推定値は正確ではない可能性がある。

MK-3475を Q2W で反復投与した際、3及び10 mg/kg では投与後16週以内に定常状態に到達した。1 mg/kg 投与した患者は、定常状態の到達を評価するために十分な期間、試験を継続しなかった。



C Confidential

表 2.7.2-3　　MK-3475 を初回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ推定値の要約

| 用量 | 例数 | $C_{max}$ （μg/mL） | $T_{max}$[a] （day） | $AUC_{0\text{-}28\ day}$ （μg·day/mL） | $t_{1/2}$[b] （day） |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 mg/kg | 4 | 16.4 (22.4) | 0.05 (0.02～0.17) | 158 (19.7)[c] | 14.1 (51.2)[c] |
| 3 mg/kg | 3 | 107 (26.1) | 0.17 (0.17～0.17) | 955 (23.3) | 21.6 (10.4) |
| 10 mg/kg | 10[e] | 256 (36.8) | 0.17 (0.03～0.99) | 2150 (31.4)[d] | 17.7 (56.3)[d,f] |

001試験パート A 及び A1において、固形がん患者に1、3又は10 mg/kg の MK-3475を初回静脈内投与した際のサイクル1の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
CV = 変動係数、$C_{max}$ = 最高血清中濃度、$T_{max}$ = $C_{max}$ 到達時間、$AUC_{0\text{-}28\ day}$ = 投与開始後28日までの濃度 - 時間曲線下面積、$t_{1/2}$ = 消失半減期
[a] $T_{max}$：中央値（範囲）
[b] 初回静脈内投与後28日間にわたり採取した検体の結果に基づく
[c] N = 3［中止例1例（AN[redacted]）を除く］
[d] N = 9［中止例1例（AN[redacted]）を除く］
[e] パート A で3例、パート A1で7例
[f] $T_{last}$ を超える $t_{1/2}$を有する患者2例を平均値に含む
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

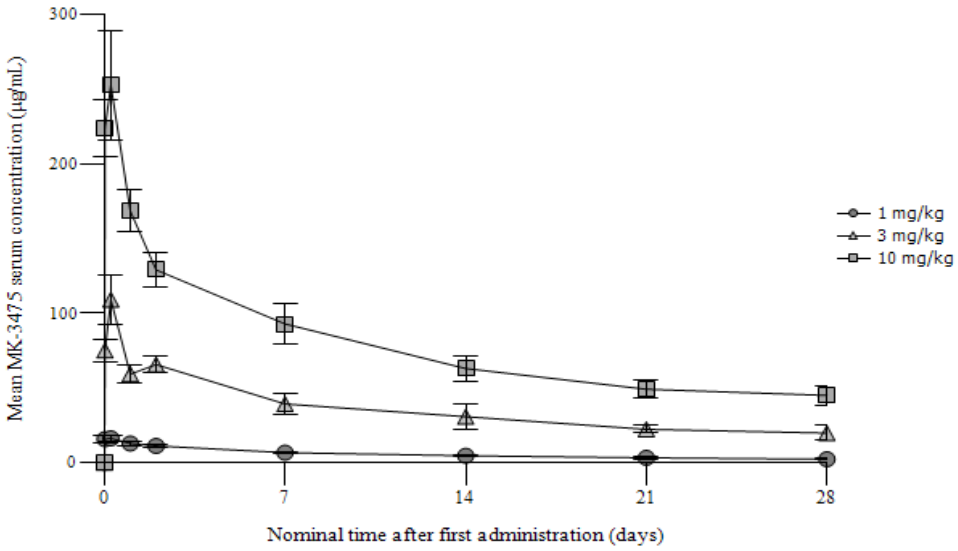



図 2.7.2-7　　MK-3475 を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移

算術平均±標準誤差、線形目盛
001試験パート A 及び A1のサイクル1に固形がん患者に対して MK-3475 1、3又は10 mg/kg を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移
時間は初回投与開始後の規定採血時間を示す
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

パート A2（固形がん）

001試験パート A2では、固形がん患者を対象に、サイクル1に3つのコホートでの患者内用量漸増法により、MK-3475の0.005～10 mg/kg を静脈内投与した[表 2.7.2-4]、[図 2.7.2-8]。22日目以降は、2又は10 mg/kg Q3W で投与した。薬物動態を詳細に評価するためにサイクル1及び2に頻回採血を行った（1サイクルあたり5検体以上）。本パートでは、MK-3475の薬力学的作用も検討するため、バイオマーカーとして IL-2を評価した [2.7.2.1.2.2 項]。


C Confidential

表 2.7.2-4　　001 試験パート A2 の投与デザイン（mg/kg）

| コホート | 例数 | 1日目の用量 | 8日目の用量 | 22日目の用量 |
|---|---|---|---|---|
| コホート1 | 3 | 0.005 | 0.3 | 2 |
| コホート2 | 3 | 0.02 | 0.3 | 2 |
| コホート3 | 6 | 0.06 | 1 | 10 |

Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

血清中 MK-3475濃度は0.06～10 mg/kg の範囲で用量比例的に増加した。2又は10 mg/kg Q3W を反復投与した際のトラフ濃度の推移から、約4ヵ月までに定常状態に到達したと考えられた。

最低用量（0.005 mg/kg）での平均血清中濃度は高用量の用量比例に比べて低く、1日目から7日目にかけて速やかな消失を示した。この理由としては、標的介在性の薬物消失の影響、つまり0.005 mg/kg という低用量では PD-1受容体への結合が十分に飽和していない可能性が考えられる。

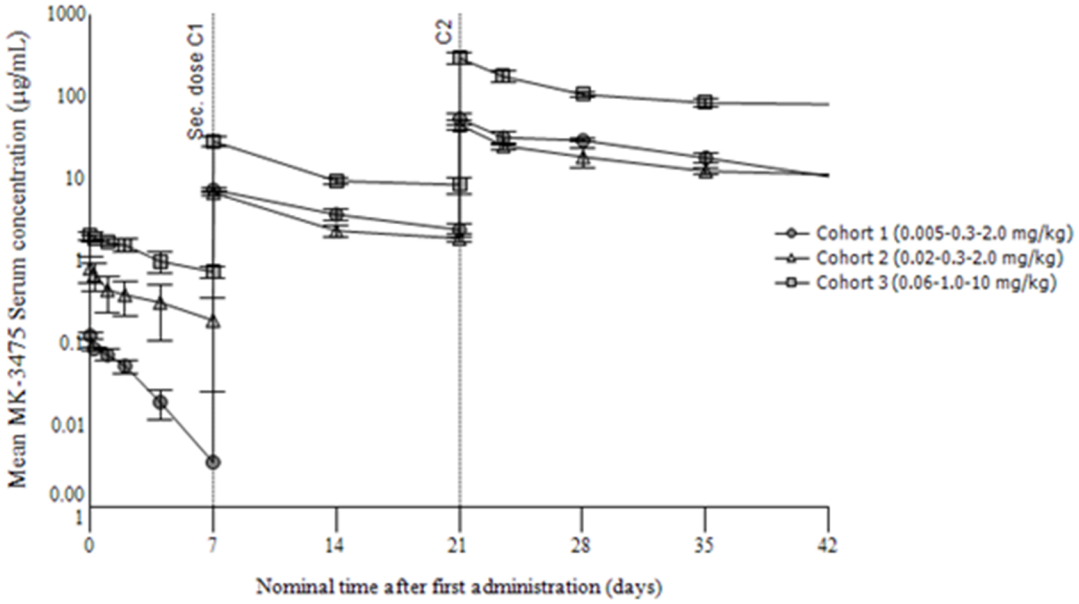



図 2.7.2-8　　MK-3475 を用量漸増法により反復静脈内投与した際の平均血清中濃度推移

算術平均±標準誤差
001試験パート A2において、固形がん患者に対して MK-3475の0.005～10 mg/kg を静脈内漸増投与した際の平均血清中濃度推移（片対数目盛）。コホート1での初回投与後7日間の平均投与前濃度は定量下限（0.010 µg/mL）未満であった。時間は初回投与開始後の規定採血時間を示す。垂直線の C1はサイクル1、C2はサイクル2を表す。
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]



C Confidential

パート B［B1（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）、B2（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫）及び B3（イピリムマブ未治療、イピリムマブ既治療又はイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫）］

001試験パート B[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]では、進行性悪性黒色腫患者に対して、MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で反復静脈内投与した。サイクル1及びサイクル2、又はサイクル1及びサイクル3に、MK-3475の投与前及び投与後に検体を採取し、それ以降は12週ごとに投与前検体を採取した。

投与後血中濃度と投与前血中濃度、すなわち $C_{max}$ と $C_{trough}$ を比較したところ、2回目及び3回目投与時において、$C_{max}$ は $C_{trough}$ に比べて約3～6倍高かった。また、用量間（2及び10 mg/kg）でサイクル5の $C_{trough}$ を比較したところ、10 mg/kg Q3W 群では2 mg/kg Q3W 群の約5倍高く、用量比例的に増加した。さらに、用法間（Q3W 及び Q2W）で36週目の $C_{trough}$ を比較したところ、10 mg/kg Q3W 群では10 mg/kg Q2W 群に比べて平均で40%低かった。

パート D（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫）

001試験パート D[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]では、イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者に対して、MK-3475を2又は10 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した。投与後検体はサイクル1及びサイクル6に、投与前検体は所定の時点で採取した。

用量間（2及び10 mg/kg）で血清中濃度を比較したところ、$C_{max}$、$C_{trough}$ ともに10 mg/kg Q3W 群では2 mg/kg Q3W 群に比べ約5倍高く、用量比例的に増加した。また、投与前及び投与後の MK-3475 濃度について、本パートのイピリムマブ未治療患者の結果は、主にイピリムマブ抵抗性患者からなるパート B で同じ用法・用量（2又は10 mg/kg Q3W）で投与した際の結果と同様であった。

パート C 及びパート F（NSCLC）

パート C では、NSCLC 患者を対象に、MK-3475を10 mg/kg Q3W で反復投与した際の薬物動態を評価した。

パート F（F1、F2及び F3）では、NSCLC 患者を対象に、MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W で反復投与した際の薬物動態を評価した。

#### 2.7.2.2.1.2　　T 細胞免疫表現型評価

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。活性化 T 細胞のマーカーには HLA-DR を用いた[2.7.1.1.3.2 項]、[資料5.3.1.4.11: VR01]、[資料5.3.1.4.12: VR02]。評価には、001試験パート B1、B2及び D[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]の患者（イピリムマブ既治療及び未治療の悪性黒色腫患者、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W を投与）から採取した、ベースライン時及び各サイクルの MK-3475投与前の末梢血検体を用いた。血液検体の採取は、MK-3475を Q2W で投与された患者では最長サイクル5まで、Q3W で投与された患者では最長サイクル4まで行った。T 細胞の免疫表現型のデータが、ベース


C Confidential

ライン時に加え、投与後の少なくとも1時点で得られた患者は、組み入れられた悪性黒色腫患者459例のうち367例であった。残りの92例は、アッセイの基準を満たす量及び／又は質が不十分であったため、解析に含めなかった。

まず、T 細胞の総数、ヘルパーT 細胞（CD4+）及び細胞障害性 T 細胞（CD8+）の絶対数、並びに活性化（HLA-DR+）CD4+及び CD8+T 細胞の割合を評価した。続いて、ベースライン時から投与後の変化を評価するため、各投与群及び各サイクル時点で検定を行った。また、絶対数及び活性化分画（ともに対数変換値）の投与開始前後の差に対して Wilcoxon の符号付き順位検定（中央値が0に等しくないことの検定）を行った。

T 細胞免疫表現型により、MK-3475を投与した悪性黒色腫患者の PD-1阻害の薬力学的作用を評価した結果、すべての用法・用量で、T 細胞の総数は変化することなく、活性化（HLA-DR+）CD4+及び CD8+T 細胞の割合が増加した。すなわち、すべての用法・用量において、活性化 CD4+及び活性化 CD8+T 細胞の割合の中央値は、有意に上昇した（P<0.001、多重性未調整、サイクル5までの全サイクル）[図 2.7.2-9]。一方、T 細胞の総数、CD4+及び CD8+T 細胞数の中央値には、統計的に有意な変化が認められなかった（ほぼすべてにおいて P>0.05、多重性未調整）。したがってこれらのデータから、MK-3475は PD-1を阻害することにより、末梢血中において T 細胞の総数を変化させることなく T 細胞の活性化を誘導することが示された。


C Confidential

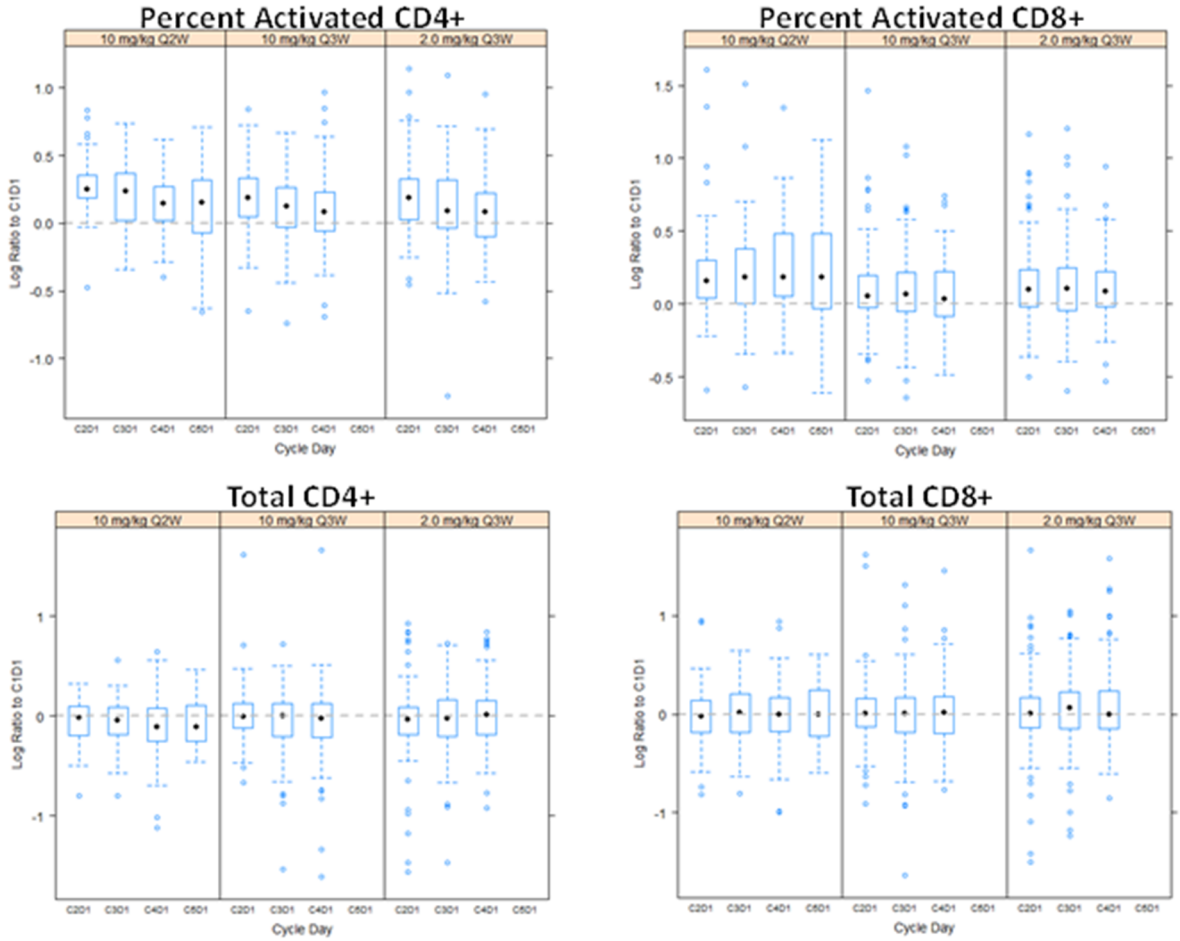



**図 2.7.2-9　悪性黒色腫患者に MK-3475 を投与した際の活性化（HLA-DR+）ヘルパーT 細胞（Activated CD4+）、活性化（HLA-DR+）細胞障害性 T 細胞（Activated CD8+）、総ヘルパーT 細胞（Total CD4+）及び総細胞障害性 T 細胞（Total CD8+）のベースラインからの変化率（%）**

001試験のパート B1、B2及び D の患者（イピリムマブ既治療又は未治療の悪性黒色腫患者、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W）を対象に T 細胞免疫表現型評価を行った。上段：活性化（HLA-DR+）ヘルパーT 細胞（CD3+CD4+CD8−）及び活性化（HLA-DR+）細胞障害性 T 細胞（CD3+CD4−CD8+）のベースラインからの変化率（%）の対数比。下段：総ヘルパーT 細胞及び総細胞障害性 T 細胞のベースライン（C1D1）からの変化率（%）の対数比。
C = サイクル、D = 日（例：C1D1 = サイクル1の1日目）
Data source：[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]

### 2.7.2.2.2　002試験：海外第Ⅱ相試験

002試験[資料5.3.5.1.1: P002V01]は、イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475と化学療法を比較した多施設共同、無作為化、第Ⅱ相試験である。002試験では、患者を3群［MK-3475 2 mg/kg Q3W、MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は化学療法（治験担当医師による選択）］に1:1:1の比で、盲検下で無作為に割り付けた。治験担当医師が選択した化学療法に割り付けられた患者のうち、化学療法による治療中に投与12週時点で RECIST 1.1により進行と判断され、かつ本試験のクロスオーバー基準をすべて満たした患者は、MK-3475の2 mg/kg Q3W 群又は10 mg/kg Q3W 群のいずれかに二重盲検下でクロスオーバーできることとした。すなわち、イピリ


C Confidential

ムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者に対して、MK-3475を2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W、若しくは標準化学療法実施後に MK-3475を2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W で静脈内投与した。

本試験では、血清中 MK-3475濃度を測定するため、サイクル1、2、3、5、6、8、9、12、13及び16の投与前に血液検体を採取した。また、MK-3475投与終了後30分以内（$C_{max}$ 付近）の血清検体をサイクル1、5及び6に採取した。さらに、サイクル2では投与後24～96時間、サイクル3では投与後24～48時間にも検体を採取した。用量間（2及び10 mg/kg）で血清中濃度（$C_{trough}$ 及び $C_{max}$）を比較したところ、10 mg/kg Q3W 群では $C_{trough}$ 及び $C_{max}$ ともに2 mg/kg Q3W 群に比べて約5倍高かったことから、この用量範囲にて MK-3475の曝露量は用量に比例して増加したことが示された。なお、当初から MK-3475群に割り付けられた患者と標準化学療法実施後に MK-3475群に移行した患者で血清中濃度（$C_{trough}$ 及び $C_{max}$）を比較したところ、意味のある差は認められなかった[図 2.7.2-10]。

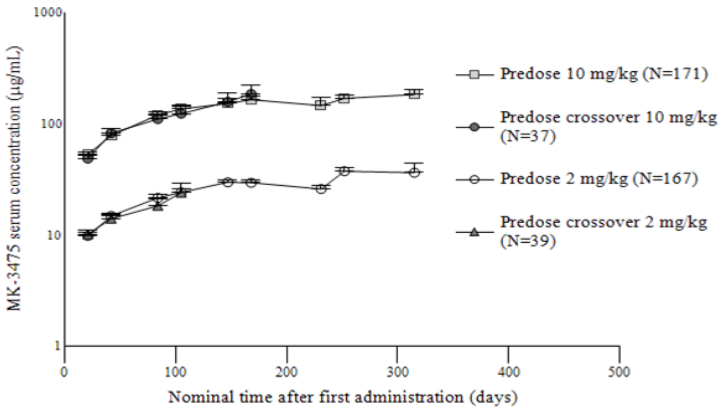



**図 2.7.2-10　イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者に MK-3475 の 2 又は 10 mg/kg を Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（$C_{trough}$）推移**

算術平均±標準誤差、線形 - 対数目盛
時間は初回投与開始後の規定採血時間を示す
Data source：[資料5.3.5.1.1: P002V01]

### 2.7.2.2.3　　006試験：海外第Ⅲ相試験

006試験[資料5.3.5.1.2: P006V01]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、2つの異なる用法の MK-3475投与群（10 mg/kg Q2W 及び10 mg/kg Q3W）とイピリムマブ投与群を比較した、3群構成の多施設共同、無作為化、第Ⅲ相試験である。

MK-3475を10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W で静脈内投与した際の薬物動態を評価するため、血液検体を採取した。まず、$C_{trough}$ を評価するため、投与前検体を、サイクル1、2、4及び5の投与前24時間以内、その後12ヵ月間は12週間ごと、その後は約6ヵ月ごとに採取した。また、$C_{max}$ を評価するため、投与後検体をサイクル1、2及び4の投与終了後約30分以内に採取した。さらにサイクル2では、投与後24～96時間の間にも検体を採取した。用法間（Q3W 及び Q2W）で定常状態の平均 $C_{trough}$ を比較したところ、10 mg/kg Q3W で投与した患者では、10 mg/kg Q2W で投与した


Confidential

患者に比べて30%～40%低かった[図 2.7.2-11]。また、平均 $C_{max}$ についても同様に比較したところ、10 mg/kg Q2W で投与した患者では、10 mg/kg Q3W で投与した患者に比べて5%～10%高かった。

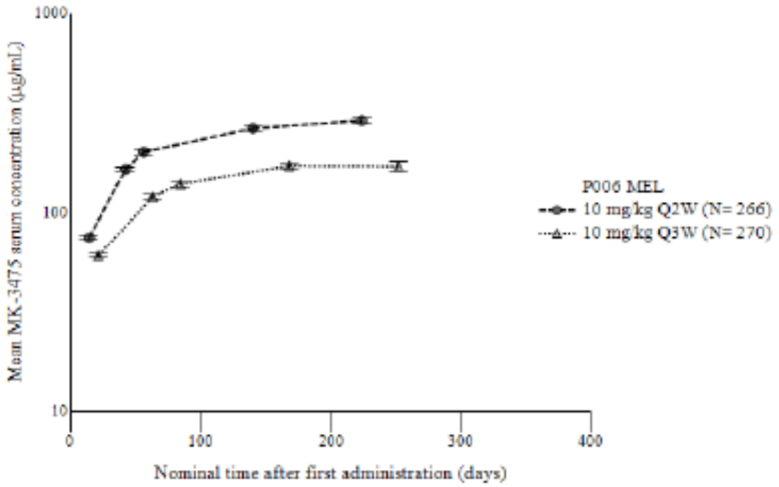



**図 2.7.2-11　イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者に MK-3475 を 10 mg/kg Q2W 又は Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（$C_{trough}$）推移**

算術平均±標準誤差、線形 - 対数目盛
時間は初回投与開始後の規定採血時間を示す
Data source：[資料5.3.5.1.2: P006V01]

### 2.7.2.2.4　　011試験：国内第 I 相試験

011試験[資料5.3.5.2.2: P011V01]パート A は、日本人の進行性固形がん患者を対象に、MK-3475 単独療法を実施した多施設共同、非無作為化、非盲検、第 I 相試験である。011試験パート A では、進行性固形がん患者に MK-3475を2又は10 mg/kg Q2W で反復投与した。ただし、初回と2回目の投与間隔は、薬物動態のより正確な評価を行うために28日間とし、それ以降のサイクルでの投与間隔は14日間とした。初回投与時の薬物動態プロファイルを検討するため、初回投与から2回目投与までの間の8時点で血清中 MK-3475濃度測定用の血液検体を採取した。

その結果、2又は10 mg/kg 投与群でいずれも $t_{1/2}$の幾何平均値は18日であり、血清中 MK-3475濃度は緩やかに減少した[図 2.7.2-12]、[表 2.7.2-5]。また、用量間（2及び10 mg/kg）で曝露量（$AUC_{0\text{-}28\ day}$ 及び $C_{max}$）を比較したところ、$AUC_{0\text{-}28\ day}$ 及び $C_{max}$ のいずれも概して用量比例的に増加した。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10 mg/kg）で概して同様であった。


Confidential

表 2.7.2-5　日本人進行性固形がん患者に 2 又は 10 mg/kg の MK-3475 を初回静脈内投与後の MK-3475 の薬物動態パラメータの推定幾何平均値（パート A）

| 投与量 | 例数 | $C_{max}$ (μg/mL) | $T_{max}$[a] (day) | $AUC_{0\text{-}28\ day}$ (μg·day/mL) | $t_{½}$ (day) | CL (mL/day/kg) | Vz (mL/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg/kg | 3 | 47.4 (18.6) | 0.223 (0.00208-0.233) | 507 (20.0) | 18.4 (56.1)[b] | 2.46 (44.7) | 65.3 (21.3) |
| 10 mg/kg | 7 | 250 (23.2) | 0.00903 (0.000694-0.232) | 2219 (32.4) | 18.1 (68.4)[b] | 2.93 (56.5) | 76.5 (34.4) |

011試験パート A において、日本人の進行性固形がん患者に2又は10 mg/kg の MK-3475を初回静脈内投与した際のサイクル1の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
$AUC_{0\text{-}28\ day}$ = 投与開始後28日までの濃度 - 時間曲線下面積、Vz = 分布容積
[a] $T_{max}$：中央値（範囲）
[b] $T_{last}$ を超える $t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

Data source：[資料5.3.5.2.2: P011V01]

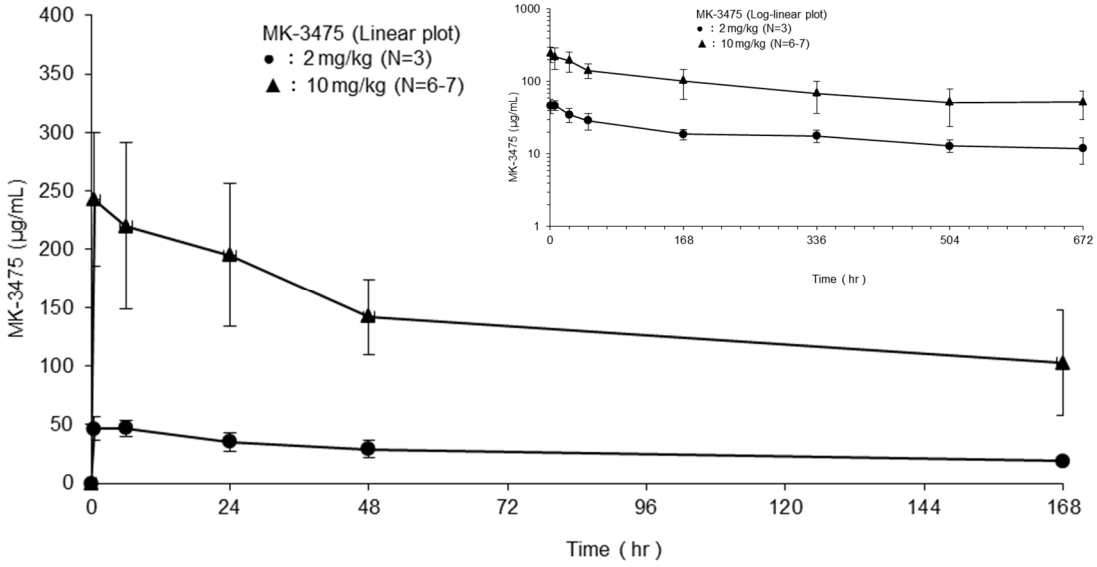



図 2.7.2-12　日本人進行性固形がん患者に 2 又は 10 mg/kg の MK-3475 を初回静脈内投与した際の平均血清中濃度推移

算術平均±標準偏差、線形及び対数目盛（右上）
時間は投与開始後の規定採血時間を示す
●：2 mg/kg（N＝3）、▲：10 mg/kg（N＝6～7）
Data source：[資料5.3.5.2.2: P011V01]

### 2.7.2.2.5　041試験：国内後期第 I 相試験

041試験[資料5.3.5.2.3: P041V01]は、日本人の進行性悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475を2 mg/kg Q3W で投与した多施設共同、非無作為化、非盲検、後期第 I 相試験である。薬物動態を評価するため、次のように検体を採取した。$C_{trough}$ を評価するために、サイクル1、2、4、8、9、13、17（以降、4サイクルごと）の投与前24時間以内に採取した。また $C_{max}$ 及び AUC を評価するため、サイクル1及びサイクル8では、投与前、投与終了後約30分以内、72～168時間（4～8日）及び次サイクル（サイクル2及びサイクル9）の投与前に検体を採取した。


Confidential

日本人の悪性黒色腫患者にMK-3475を2 mg/kg Q3W で反復静脈内投与したとき、$C_{max}$ 及び $C_{trough}$ はともに、サイクル1に比べサイクル8で高かった[表 2.7.2-6]。$AUC_{0\text{-}21day}$ の幾何平均値（%CV）は、サイクル1では393 µg·day/mL（18.2%）で、サイクル8では797 µg·day/mL（32.4%）に増加し、これらの値から累積係数は1.98（25.2%）と算出された。クリアランスは0.158 L/day（38.2%）であった。また、[図 2.7.2-13]に示したとおり、$C_{trough}$ は投与回数に伴って増加し、サイクル8（約147日：約21週）以降の $C_{trough}$ は同程度であり、サイクル8までにほぼ一定となっていると考えられることから、MK-3475の薬物動態はサイクル8までに定常状態に到達したと考えられた。

**表 2.7.2-6　日本人進行性悪性黒色腫患者に MK-3475 を 2 mg/kg Q3W で反復静脈内投与後の MK-3475 の薬物動態パラメータの推定幾何平均値**

| 投与サイクル | 例数 | $C_{max}$ (µg/mL) | $C_{trough}$ (µg/mL) | $AUC_{0\text{-}21\ day}$ (µg·day/mL) | CL (L/day) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 42 | 40.9 (28.1) | 11.3 (19.0)[a,c] | 393 (18.2)[a] | - |
| 8 | 28 | 61.8 (24.5) | 24.5 (48.8)[b,d] | 797 (32.4)[b] | 0.158 (38.2)[b] |

041試験において、日本人の進行性悪性黒色腫患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した際のサイクル1及び8の薬物動態パラメータの幾何平均値（%CV）
$AUC_{0\text{-}21\ day}$ =投与開始後21日までの濃度 - 時間曲線下面積
[a] N = 41
[b] N = 25
[c] サイクル2投与前の血清中濃度
[d] サイクル9投与前の血清中濃度
- 適用なし

Data source：[資料5.3.5.2.3: P041V01]

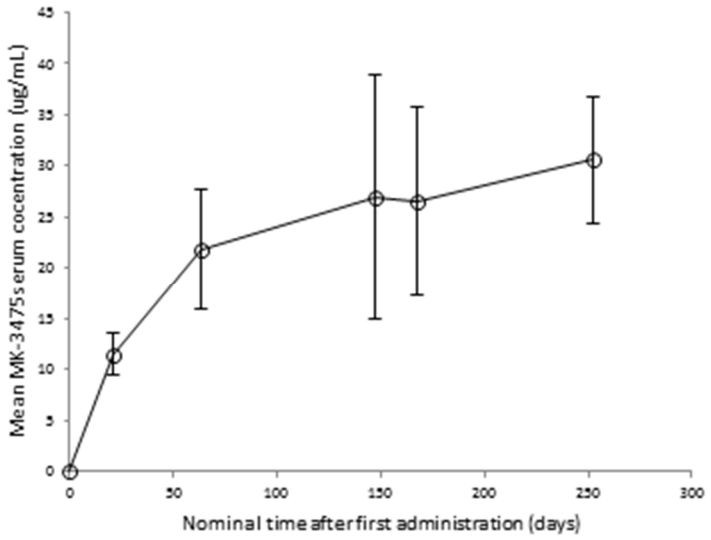



**図 2.7.2-13　日本人進行性悪性黒色腫患者に MK-3475 を 2 mg/kg Q3W で反復静脈内投与した際の平均投与前血清中濃度（$C_{trough}$）推移**

算術平均±標準偏差
時間は投与開始後の規定採血時間を示す
Data source：[資料5.3.5.2.3: P041V01]


Confidential

#### 2.7.2.2.6　　統合解析の要約

##### 2.7.2.2.6.1　　母集団薬物動態解析

001、002及び006試験の統合データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、MK-3475の薬物動態プロファイルを検討した。解析には、2,195例の非日本人患者から得られた12,171検体の MK-3475濃度データを用いた[資料5.3.5.3.1: MS1]。

人口統計学的要因及び特殊集団による用量調整の必要性を検討するため、共変量が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を評価した。また、構築した母集団薬物動態モデルから各患者の MK-3475の曝露量を推定し、有効性及び安全性に対する曝露－応答解析に用いた[2.7.2.2.6.2 項] [2.7.2.2.6.3 項]。

解析には、非線形混合効果モデルを用いた。モデルは、最尤法に基づく対数尤度、goodness of fit プロットに加え科学的な妥当性を考慮して選択した。薬物動態に影響を与える共変量として、クリアランス及び分布容積に体重の影響を組み込んだ。また、尤度比検定に基づく step-wise 法［forward addition（有意水準：0.01）及び backward elimination（有意水準：0.001）］を用いて、その他の共変量を特定した。検討した共変量を以下に示す。

- 人口統計学的要因（体重、年齢、人種、性別）
- 腎機能［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式により算出した推算糸球体ろ過量（eGFR）］
- 肝機能［総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、米国国立がん研究所（NCI）のガイドラインによる肝機能障害の程度の分類］[資料5.4: 10]、[資料5.4: 12]、[資料5.4: 11]
- FcRn 結合能（アルブミン）
- がん腫
- 腫瘍サイズ（SLD）
- 疾病重症度（ECOG performance status）
- イピリムマブ前治療歴

また、個体間変動及び残差変動に対する変量効果モデルについても検討を行い、適切に評価した。最終的なモデルの信頼性は、visual predictive check 及びブートストラップ法により確認した。共変量の臨床上の意味を検討するため、シミュレーションにより、モデルに組み込んだ共変量が曝露量に及ぼす影響の程度を推定した。

最終的な母集団薬物動態モデルは、中心コンパートメントから一次線形消失を仮定した2コンパートメントモデルであり、各時間及び各用法・用量における MK-3475の薬物動態（血中濃度実測値）を良好に表現した。クリアランス及び分布容積にアロメトリックスケーリングによる体重の効果を組み込んだところ、指数の値はそれぞれ0.578及び0.492と推定された。これらの値は、0と1の中間的な値であることから、体重に基づく用量調整を行った場合又は体重によらず一定量を投与した場合のいずれも、薬物動態の変動をコントロールできる程度はほぼ同様であると考えられた。以下に、step-wise 法により共変量を探索した結果を要約する。


C Confidential

クリアランスに対して統計的に有意な影響が認められた因子：

アルブミン、ビリルビン、腫瘍サイズ、eGFR、性別、がん腫、ECOG performance status及びイピリムマブ前治療歴

中心コンパートメントの分布容積に対して統計的に有意な影響が認められた因子：

アルブミン、性別及びイピリムマブ前治療歴

しかしこれらの共変量は、AUC に及ぼす影響が限定的（概して20%未満の変化）であったことから、臨床的な意味を考慮する必要は無いと考えられた。共変量が曝露量に及ぼす影響について、詳細な検討及び臨床上の意味についての考察は、[2.7.2.3.3 項]に示す。

さらに、日本人患者における MK-3475の母集団薬物動態を評価し、日本人患者と非日本人患者との薬物動態を探索的に比較するために、日本人データを非日本人データと併合した解析を実施した[資料5.3.5.3.2: MS2]。この解析は、既存の母集団薬物動態モデル[資料5.3.5.3.1: MS1]を基に、001、002、006、011及び041試験のデータを用い、パラメータを再推定した。その結果、日本人患者52例（011及び041試験）と非日本人患者2,195例（001、002及び006試験）で、母集団薬物動態パラメータ値（クリアランス及び分布容積）から推定した各患者の薬物動態パラメータ値の分布は両群で類似していた[2.7.2.3.1.2 項]。さらに、日本人患者においても、共変量と薬物動態パラメータの関係は、非日本人患者のデータを基に構築した母集団薬物動態モデルで認められた傾向と同様であった。

#### 2.7.2.2.6.2　　臨床的有効性に関する曝露－応答解析

腫瘍縮小効果に関する曝露－応答解析は、以下を目的とし、実施した[資料5.3.5.3.4: MS4]。

- 悪性黒色腫患者における腫瘍の増殖／縮小の経時的変化をモデルにより記述し、腫瘍の時間変化の予測因子（内因性要因及び外因性要因）を特定すること
- 悪性黒色腫患者で評価した用法・用量範囲における MK-3475の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）と抗腫瘍効果の関係を評価すること

解析には、001、002及び006試験の非日本人悪性黒色腫患者1,366例のデータを用いた。腫瘍サイズとして対象病変部の SLD を用い、目的変数である腫瘍縮小率を算出した。

まず探索的に、曝露量と MK-3475の初回投与前から投与開始後24週の腫瘍サイズ（SLD 実測値）の変化の関係を、グラフを用いて評価した。$AUC_{ss,6wk}$ に対して腫瘍サイズをプロットしたところ、線形回帰直線の傾きから24±2週時点で腫瘍の縮小と曝露量の間に弱い傾向が示唆された。しかし、データを精査した結果、イピリムマブ既治療群とイピリムマブ未治療群で、低用量（2 mg/kg）を投与した患者の割合が明らかに異なり、交絡している可能性が判明した。すなわち、イピリムマブ前治療の有無は奏効率の程度に影響することを考慮すると、イピリムマブ未治療群と既治療群の間での投与量の不均衡が、曝露－応答関係の評価に対して不適切な影響を及ぼした可能性が考えられた。そこで誤った評価をするリスクを軽減するため、これらの部分集団ごとにそれぞれ、曝露－応答関係を評価した。


C Confidential

上述の探索的解析の結果を考慮した上で、利用可能なすべての時点における SLD の全データを用い、非線形混合効果モデルにより経時的な腫瘍サイズの変化を評価した。腫瘍サイズの構造モデルでは、腫瘍増殖及び縮小をそれぞれ1次速度とし、免疫を介した抗腫瘍効果が発揮される腫瘍部分と、投与による効果が得られない腫瘍部分があると仮定した。母集団パラメータ値及び個体間変動は、SLD の実測値を基に推定した。それらのパラメータの変動を説明するため、患者及び試験に特異的な要因について、尤度比検定に基づき共変量探索を実施した［automated forward inclusion（有意水準：0.01）及び backward elimination（有意水準：0.001）］。MK-3475の曝露量と腫瘍縮小の関係を検討するため、曝露量を腫瘍の縮小率に影響するパラメータとしてベースモデルに組み込み、続いて共変量を組み込んだモデルで、曝露－応答解析を実施した。

その結果、各患者の MK-3475の曝露量は、モデルにより推定された腫瘍縮小パラメータに対し、統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された（イピリムマブ未治療患者：P＝0.20、イピリムマブ既治療患者：P＝0.25）。一方、PD-L1の発現は推定腫瘍縮小率と明らかに関係があることが、共変量探索により判明した。また、イピリムマブ前治療歴及びベースラインの腫瘍サイズは奏効率の予測因子であり、BRAF 変異の有無は腫瘍増殖率の予測因子であることが示された。しかし、各共変量により層別した部分集団間で、パラメータの平均値は異なる傾向がみられたものの、各患者のパラメータ推定値の分布は重なり合っていた。したがって、PD-L1の発現、イピリムマブ前治療歴、BRAF 変異及びベースラインの腫瘍サイズを共変量としてモデルに組み込むことで、母集団の平均パラメータ値の変動を縮小できたものの、各患者におけるパラメータ値の変動は大きく、これらの因子だけでは説明できなかった。よって、上述の要因のみから、患者個人の有効性を事前に予測することは困難であると考えられた。

さらに MK-3475の曝露－応答関係を検討するため、腫瘍サイズに関する最終モデルを用いて、001、002及び006試験すべての患者において、各用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W）で得られる治療効果をシミュレーションした。RECIST の分類にならって、シミュレーションで予測された腫瘍サイズのベースラインからの変化率によって治療効果をカテゴリーに分類した。以下にイピリムマブ未治療患者及びイピリムマブ既治療患者における投与開始後24週の奏効率の予測値を示す。イピリムマブ未治療患者で予測される奏効率の中央値は、2 mg/kg Q3W のとき44.7%（90%信頼区間：38.8%～49.8%）、10 mg/kg Q3W のとき47.4%（90%信頼区間：43.7%～51.3%）及び10 mg/kg Q2W のとき48.1%（90%信頼区間：44.6%～52.0%）であった。イピリムマブ既治療患者で予測される奏効率の中央値は、2 mg/kg Q3W のとき36.9%（90%信頼区間：32.8%～41.3%）、10 mg/kg Q3W のとき38.8%（90%信頼区間：35.2%～42.7%）及び10 mg/kg Q2W のとき39.2%（90%信頼区間：35.2%～43.2%）であった[図 2.7.2-3]。同様に、進行と予測された患者の割合も全用量範囲で類似していた。

以上のシミュレーションの結果から、探索的な検討の結果と同様、イピリムマブ未治療患者はイピリムマブ既治療患者に比べて MK-3475の投与による治療効果が高いことが示された。一方、イピリムマブ未治療患者及び既治療患者ともに、有効性は曝露量にかかわらず一定であり、用量を増加又は投与間隔を短縮させたとしても奏効率に意味のある差はほとんど期待されないことが示された。


C Confidential

#### 2.7.2.2.6.3　　臨床的安全性に関する曝露－応答解析

この解析の目的は、非日本人患者を対象とした001及び002試験データを用いて有害事象に関するMK-3475の曝露－応答関係を評価し、有害事象のうち、免疫関連の有害事象（AEOSI）に着目し、この発現割合及び経過に対する予測因子の影響を推定することとした。評価では、1）有害事象の発現割合についてのロジスティック回帰分析、2）AEOSI発現までの時間解析の2種類の解析を実施した。ロジスティック回帰分析において投与期間が有意な因子であることが明らかになったため、AEOSI発現までの時間解析を実施した。曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）並びにその他の患者背景及び試験特有の因子（例：標的病変数、がんの病期、無作為化の有無、用法・用量、投与期間、イピリムマブ前治療歴）については、step-wise法（forward inclusion及びbackward elimination）により、モデルのパラメータに対する共変量の影響を検討した。モデルは、最尤法に基づく対数尤度、goodness of fitプロット及び科学的妥当性を考慮して選択した。最終モデルの信頼性は診断プロット及びvisual predictive checkの結果から評価した。

有意差の認められた共変量を組み込み、AEOSIの発現割合を曝露量及び時間の関数で表現する最終モデルを用いて、シミュレーションを実施した。さらに、曝露量と応答の間に有意な関係が認められない場合にも、曝露量を強制的にモデルに組み込んでシミュレーションを行い、曝露量とAEOSIの発現割合の間に関係が認められないことを検証した。これらの解析結果について[2.7.2.1.2.4 項]に記載した。


C Confidential

### 2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、母集団薬物動態解析に基づき、MK-3475の曝露量に対する内因性要因及び外因性要因の影響を含め、MK-3475の薬物動態プロファイルを総括し考察した。解析では、2つのがん腫（悪性黒色腫及び NSCLC）の2,000例以上の患者から得られたデータを統合した。この統合データを用いた解析により、今後さらに薬物動態データが追加されたとしても結論が変わる可能性は低く、薬物動態を明確に評価することができた。MK-3475の薬物動態的特徴はがん腫に依存しないことより、この統合解析の結果はがん腫ごとではなく患者集団全体に対する薬物動態及び臨床薬理の情報として利用が可能である。

#### 2.7.2.3.1　薬物動態プロファイルの概要

##### 2.7.2.3.1.1　MK-3475の薬物動態プロファイル（001、002及び006試験の非日本人患者）

非日本人患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、MK-3475の薬物動態プロファイルは、他のヒト化モノクローナル抗体と同様に、クリアランスが低く（0.202 L/day）、中心コンパートメントの分布容積は小さかった（3.53 L）。また、MK-3475の定常状態の分布容積は7.38 L、$t_{1/2}$は27.3日であった[資料5.3.5.3.1: MS1]。母集団薬物動態解析により推定されたパラメータ値の一覧を[表 2.7.2-7]に示す。



C Confidential

**表 2.7.2-7　母集団薬物動態解析による MK-3475 の推定薬物動態パラメータ（001、002 及び 006 試験；非日本人患者）**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | N=2195 | | | |
| 解析に含めた試験及びパート | 001試験　パート A, A1, A2, B1, B2, B3, C, D, F1, F2, F3<br>002試験<br>006試験 | | | |
| データカットオフ日 | 001試験　パート A, A1, A2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>001試験　パート B1, B2, B3, D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>001試験　パート C, F1, F2, F3：[redacted]年[redacted]月[redacted]日<br>002試験：2014年5月12日<br>006試験：2014年9月3日 | | | |
| パラメータ | Value | %RSE | 95%信頼区間 | %CV [a] |
| CL (L/day) | 0.202 | 1.71 | (0.196, 0.21) | 37.6 |
| Vc (L) | 3.53 | 0.926 | (3.47, 3.6) | 19.1 |
| Q (L/day) | 0.753 | 4.18 | (0.696, 0.81) | 37.6 |
| Vp (L) | 3.85 | 2.15 | (3.69, 4.02) | 19.1 |
| CL 及び Q の α | 0.578 | 7.98 | (0.481, 0.666) | NA |
| Vc 及び Vp の α | 0.492 | 6.26 | (0.432, 0.553) | NA |
| 残差変動 | 0.298 (29.8%) | 1.83 | (0.286, 0.307) | NA |
| 算出パラメータ | Value | %RSE | 95%信頼区間 | %CV |
| Vd,ss (L) | 7.38[b] | NA | (7.2, 7.57) | 19.1[c] |
| $t_{1/2}$ (day) | 27.3[b] | NA | (26.1, 28.44) | 37.9[c] |
| 定常状態到達時間 (週) | 19.4 | NA | (18.7, 20.3) | NA |

[a] %CV は当該パラメータの個体間変動を表す
[b] 最終モデルを用いて推定した薬物動態パラメータから逐次的に算出した
[c] Monte-Carlo シミュレーションに基づく
パラメータの推定値は共変量の影響を除外しているため、平均的な特性を持つ典型的な患者を想定した
CL：クリアランス、Vc：中心コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間のクリアランス、Vp：末梢コンパートメントの分布容積、α：体重に基づくアロメトリックスケーリングの指数値、Vd,ss：定常状態の分布容積、%RSE：相対標準偏差(%)、95%信頼区間：ブートストラップ法に基づくパラメータ推定値の95%信頼区間、%CV：パラメータの個体間変動の変動係数、NA：適用なし

Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS2]



C Confidential

MK-3475を2 mg/kg Q3W で反復投与したときの、初回投与時及び定常状態時の血清中 MK-3475 濃度推移を[図 2.7.2-14]に示す。血清中 MK-3475濃度は、投与後数日間の減少は速やかであったが、投与後約1週以降は緩やかに減少した。サイクル2以降から蓄積性を示し、約19週までに定常状態に到達した。MK-3475の曝露量は、臨床試験で検討した用量範囲（1～10 mg/kg）で用量に比例して増加した。薬物動態パラメータの変動は小さいか若しくは中程度であり、分布容積及びクリアランスの変動係数はそれぞれ19.1%及び37.6%であった[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS2]。

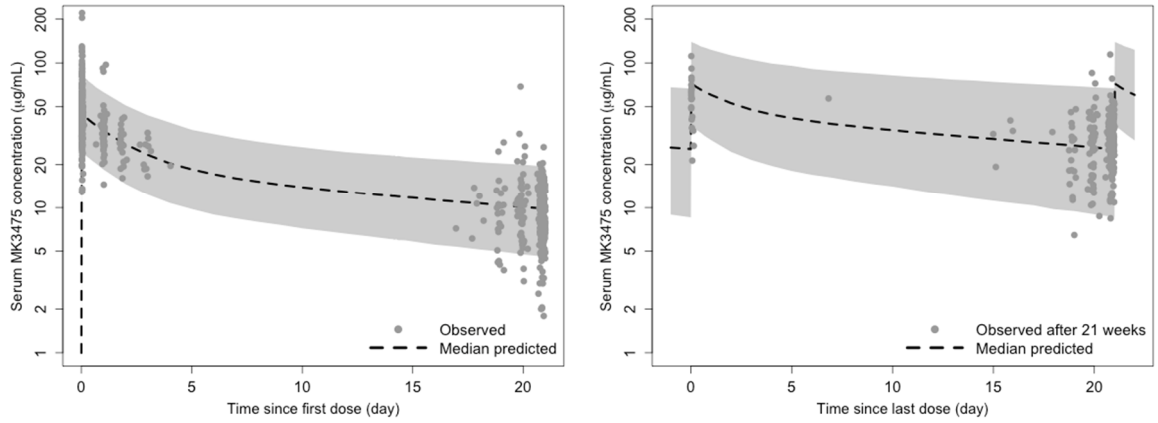



**図 2.7.2-14　MK-3475 を 2 mg/kg Q3W で反復投与した際の初回投与時（左パネル）及び定常状態時（右パネル）の血清中濃度推移（001、002 及び 006 試験；非日本人患者）**

マーカーは血清中 MK-3475濃度（実測値）を表す。破線は母集団薬物動態モデルから予測された血清中濃度推移の中央値を表す。網掛け部分は予測濃度推移の90%信頼区間を表す。
Data source：　[資料5.3.5.3.1: MS1]

001、002及び006試験[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[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]において3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び 10 mg/kg Q2W）で投与した際の予測値の血清中濃度推移を[図 2.7.2-15]に示す。MK-3475を Q3W で投与したとき、ピーク／トラフ比は比較的小さく（2.8倍）、累積係数は2.2であった。また、MK-3475を Q2W で投与したとき、Q3W に比べてピーク／トラフ比はより小さくなり（2.2倍）、累積係数（2.8）はやや増加した。これらの用法・用量における定常状態での曝露パラメータの要約統計量を[表 2.7.2-8]に示す。MK-3475の2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W は投与量の差が大きく、各患者の血中濃度はほとんど重ならなかった。一方、10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W との間では各患者の血中濃度は大部分が重なった[図 2.7.2-15]。


Confidential

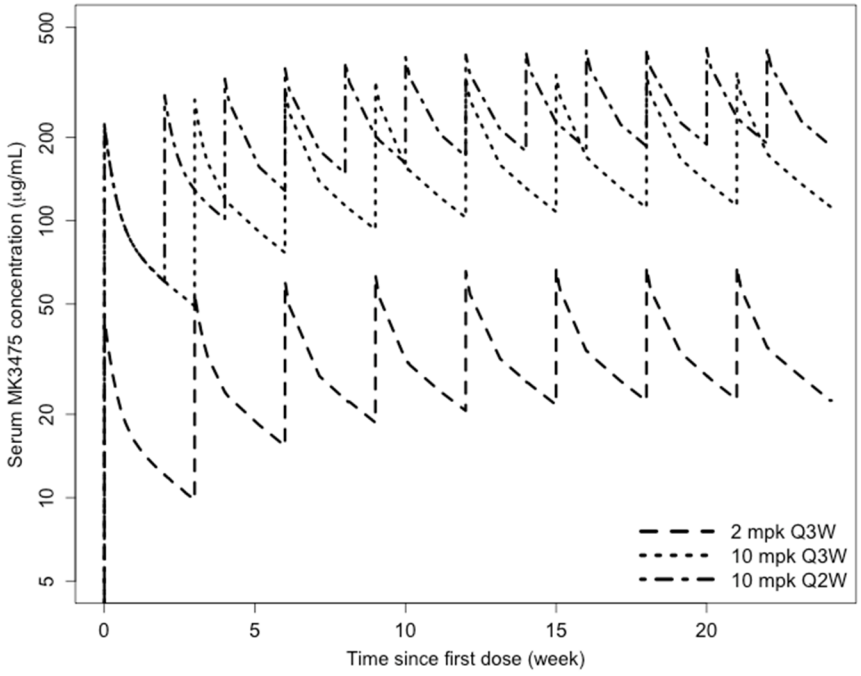



**図 2.7.2-15　MK-3475 を 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は 10 mg/kg Q2W で投与した際の血清中濃度推移（母集団薬物動態モデルからの予測値）（001、002 及び 006 試験；非日本人）**

Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

**表 2.7.2-8　悪性黒色腫患者を対象に有効性及び安全性を評価した用法・用量における MK-3475 の曝露パラメータの要約（001、002 及び 006 試験；非日本人）**

| 曝露パラメータ | MK-3475の用法・用量 | | |
|---|---|---|---|
| | 2 mg/kg Q3W | 10 mg/kg Q3W | 10 mg/kg Q2W |
| $C_{max}$ (μg/mL) | 69.5 (49.8, 101) | 350 (246, 513) | 433 (296, 663) |
| $C_{trough}$ (μg/mL) | 25.5 (11.2, 51.5) | 126 (54.7, 263) | 211 (101, 418) |
| $AUC_{ss,6wk}$ (μg·day/mL) | 1530 (846, 2749) | 7601(4139, 14032) | 11513 (6332, 20816) |

数値は、MK-3475の各用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）に対する母集団薬物動態モデルに基づく定常状態時の曝露パラメータの中央値（90%信頼区間）を表す
$C_{max}$：最高血清中濃度、$C_{trough}$：投与間隔終了時の濃度、$AUC_{ss,6wk}$：定常状態時の6週間を累積した濃度 - 時間曲線下面積（Q3W の場合は2サイクル分、Q2W の場合は3サイクル分）

Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

### 2.7.2.3.1.2　日本人患者及び非日本人患者の MK-3475の薬物動態の比較

日本人患者と非日本人患者の MK-3475の薬物動態を比較するために、非日本人患者（001、002及び006試験；2,195例）及び日本人患者（011及び041試験；52例）のデータを統合して、母集団薬物動態解析を実施した[資料5.3.5.3.2: MS2]。日本人患者の血清中薬物濃度が、非日本人患者のデータに基づき構築した母集団薬物動態モデル[資料5.3.5.3.1: MS1]により説明可能であるかを、次のとおり検討した。日本人患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475濃度


Confidential

について、実測値とモデルからの予測値（中央値及び90%信頼区間）とを比較した[図 2.7.2-16]。その結果、日本人患者の血清中 MK-3475濃度の実測値は、ほぼ予測値の信頼区間に含まれていることより、日本人患者の薬物動態は本母集団薬物動態モデル[資料5.3.5.3.1: MS1]を用いて適切に表現されることが示された。

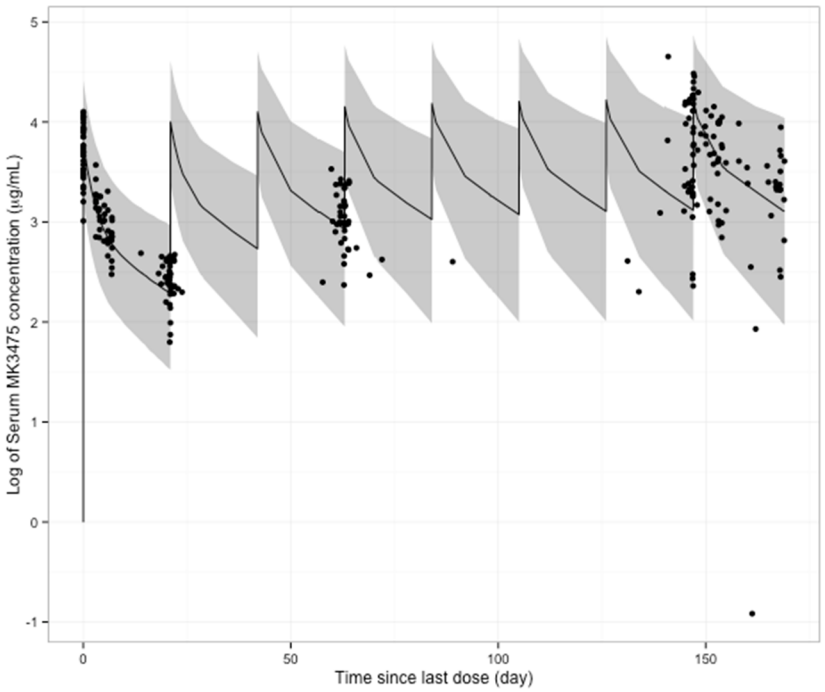



**図 2.7.2-16　日本人患者に MK-3475 を 2 mg/kg Q3W で投与した際の血清中 MK-3475 濃度（実測値、041 試験）と、非日本人のデータ（001、002 及び 006 試験）から構築した母集団薬物動態モデルより予測した血清中 MK-3475 濃度との比較**

マーカーは日本人患者の各患者の血清中 MK-3475濃度を表す。実線は母集団薬物動態モデルに基づく2 mg/kg Q3W 投与時の予測血清中 MK-3475濃度推移（中央値）を表す。網掛け部分は予測値の90%信頼区間を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS2]

日本人患者と非日本人患者における薬物動態パラメータを比較するうえで、海外の母集団薬物動態解析の結果より、体重が薬物動態パラメータに対して重要な共変量として検出されたため、体重の影響を考慮すべきだと考えられた。そこで、まず体重とベイズ推定で得られた薬物動態パラメータ（クリアランス及び分布容積）との関係を、日本人患者と非日本人患者で比較した[図 2.7.2-17]。次に、これらの薬物動態パラメータ値の分布を日本人患者と非日本人患者で比較した[図 2.7.2-18]。その結果、体重とベイズ推定値の関係は、日本人患者と非日本人患者ともほぼ同様の傾向を示した。また、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）の分布は、一部相違が認められたものの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ることが示された。これらのわずかな差が認められた理由として、日本人患者の体重が非日本人患者と比較して低い範囲に分布しており、両群で体重が異なったためと考えられた[図 2.7.2-17]。薬物動態パラメータと共変量との関係について、日本人


C Confidential

患者のデータ数が限られていたため、日本人患者のみのデータで母集団薬物動態解析に基づく共変量の統計的な評価は実施していないものの、探索的に検討したところ、日本人患者と非日本人患者の間で相違は認められないことが示唆された[資料5.3.5.3.2: MS2]。

さらに、日本人患者と非日本人患者の曝露量（$AUC_{ss,6wk}$）を比較した結果、日本人患者に2 mg/kg Q3W（041試験）、2 mg/kg Q2W（011試験）又は10 mg/kg Q2W（011試験）で投与した際の曝露量の分布は、非日本人患者に2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W で投与した際の曝露量の分布と大部分が重なっていた。これは両集団の曝露を論じる上で特に重要と考えられる[図 2.7.2-19]。

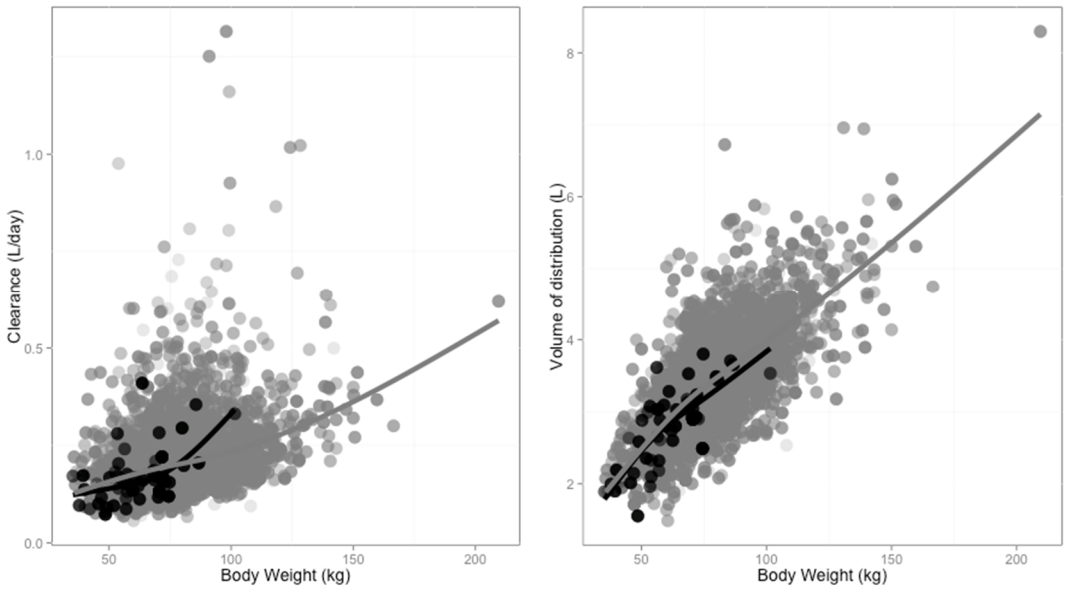



**図 2.7.2-17　日本人患者及び非日本人患者における体重と薬物動態パラメータ（クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積のベイズ推定値）の関係**

グレーの点は非日本人患者、黒の点は日本人患者の体重に対するクリアランス又は中心コンパートメントの分布容積のベイズ推定値を表す。グレーの実線は非日本人患者、黒の実線は日本人患者のノンパラメトリック回帰による平滑化曲線を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS2]


C Confidential

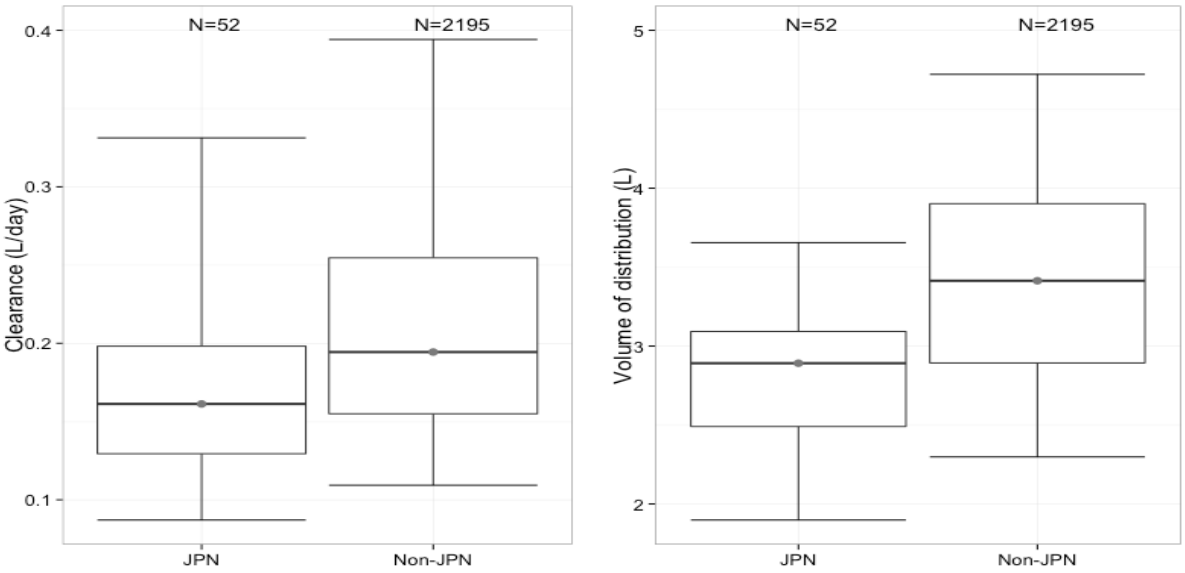



**図 2.7.2-18　日本人患者及び非日本人患者の薬物動態パラメータの比較（ベイズ推定値に基づくクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積）**

箱の実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル、JPN：日本人患者、Non-JPN：非日本人患者
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS2]

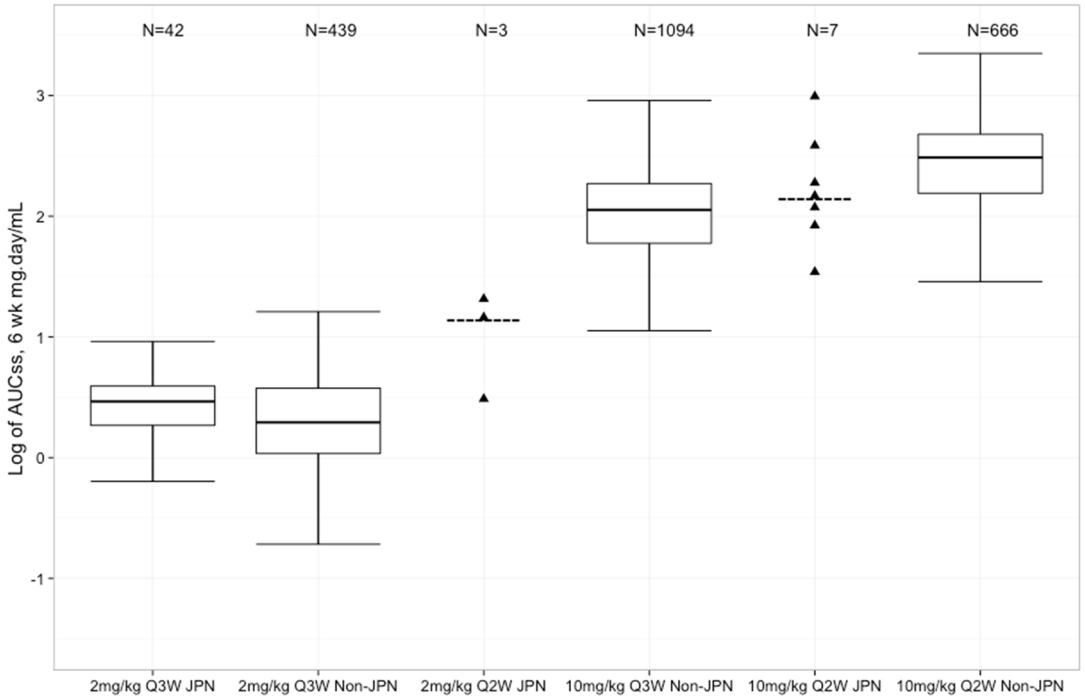



**図 2.7.2-19　日本人患者及び非日本人患者の曝露量の比較（種々の用法・用量で MK-3475 を投与した際の母集団薬物動態モデルに基づく $AUC_{ss,6wk}$）**

点線：平均値、箱の実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル、JPN：日本人患者、Non-JPN：非日本人患者
Data source：[資料5.3.5.3.2: MS2]


Confidential

次に承認申請用法・用量である2 mg/kg Q3W を投与した際の薬物動態パラメータ（$C_{max}$、$C_{trough}$、$t_{1/2}$、$AUC_{ss,6wk}$ 及び $V_{dss}$）を、日本人患者（041試験、42例）と非日本人患者（001試験パート A2、B、D、F1、F3及び002試験、433例）で比較した。その結果、日本人患者の薬物動態パラメータ値は非日本人患者に同じ用法・用量を投与したときの結果と概して同様であった[表 2.7.2-9]。前述のとおり、認められたわずかな差は日本人患者と非日本人患者の体重の違いによる影響が考えられた。

**表 2.7.2-9　非日本人患者及び日本人患者に MK-3475 を 2 mg/kg Q3W で投与した際の薬物動態パラメータの要約統計量の比較**

| | 日本人 | | | | 非日本人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均 | 中央値 | 標準偏差 | 例数 | 平均 | 中央値 | 標準偏差 |
| CL (L/day) | 42 | 0.166 | 0.161 | 0.0602 | 433 | 0.261 | 0.225 | 0.141 |
| Vc (L) | 42 | 2.86 | 2.96 | 0.521 | 433 | 3.63 | 3.57 | 0.866 |
| $C_{max}$ [a] (μg/mL) | 42 | 42.8 | 43.7 | 5.6 | 330 | 44.7 | 43.7 | 8.71 |
| $C_{trough,C2pre}$ [b] (μg/mL) | 41 | 10.5 | 10.8 | 1.89 | 326 | 9.88 | 9.84 | 3.39 |
| $C_{trough,C8pre}$ [c] (μg/mL) | 28 | 26.8 | 26.6 | 9.00 | 59 | 27.4 | 26.4 | 8.78 |
| $t_{1/2}$ (days) | 42 | 29.4 | 29.4 | 7.38 | 433 | 25.2 | 24.5 | 8.69 |
| $AUC_{ss,6wk}$ (μg·day/mL) | 42 | 1590 | 1590 | 422 | 433 | 1440 | 1340 | 575 |
| $V_{dss}$ (L) | 42 | 6.09 | 6.21 | 0.948 | 433 | 7.53 | 7.35 | 1.6 |
| 定常状態到達時間 (days) | 42 | 147 | 147 | 36.9 | 433 | 126 | 122 | 43.5 |

[a] サイクル1投与後の血清中濃度
[b] サイクル2投与前の血清中濃度
[c] サイクル8投与前の血清中濃度

Data source：[資料5.3.5.3.2: MS2]

以上の結果から、日本人患者及び非日本人患者の薬物動態はほぼ同様であることが示された。したがって、日本人の進行性悪性黒色腫患者に対して用量を調節する必要はなく、用法・用量として2 mg/kg Q3W は妥当であることが支持された[2.7.2.1.2.5 項]。

### 2.7.2.3.2　薬物動態

#### 2.7.2.3.2.1　ヒトでの ADME プロファイル

吸収

MK-3475は静脈内投与されるため、その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の定常状態での分布容積は小さく（7.38 L）、血管外への分布は限られ、血清容積と細胞外液容積の中間値である。また、中心コンパートメントの分布容積は3.53 L であり、血漿容積



C Confidential

と同程度（約2.5～2.7 L）である[資料5.3.5.3.1: MS1]。

MK-3475は免疫グロブリン製剤であるため、蛋白との非特異的結合は薬物の分布において重要な因子ではない。しかし、MK-3475の血清中濃度が承認申請用量を投与した際の血清中濃度に比べて大きく下回る場合、PD-1受容体との特異的結合が MK-3475の分布に影響する可能性がある[2.7.2.2.1.1 項]。また、免疫グロブリンである MK-3475は、IgG4の Fc 領域の FcRn に結合し、通常の生理学的な IgG のターンオーバーによりリサイクルされる。

代謝

MK-3475は蛋白製剤であるため、一般的な蛋白質分解過程によりアミノ酸に分解される。低分子化合物に典型的な代謝経路（CYP、UGT など）は MK-3475のクリアランスに寄与しない。また、MK-3475は他の IgG4分子との Fab アーム交換を防ぐために S228P 変異が導入されている。非臨床試験では、MK-3475は in vitro 及び in vivo で Fab アーム交換を生じないことが示されている[2.6.4.5 項]。

排泄

MK-3475は免疫グロブリンであるため、ほとんどのヒト細胞に備わるリソソーム系においてアミノ酸への分解により消失する。

臨床試験で検討した用量範囲（1～10 mg/kg）において、MK-3475のクリアランスは低く（0.202 L/day）、用量には依存せず、また $t_{1/2}$は27.3日間と推定された[表 2.7.2-7]。これらの値は他のモノクローナル抗体薬と同様である[資料5.4: 62]。

#### 2.7.2.3.2.2　時間依存性及び定常状態

MK-3475の2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用法・用量において $C_{trough}$ から推定した定常状態と同様、MK-3475は投与後19週で定常状態（サイクルあたりの平均血中濃度が理論値の95%に到達する状態と定義）に達すると予測された。Q3W で投与した際、AUC に基づく累積係数は約2.2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。初回投与時と定常状態での MK-3475濃度は同じ母集団薬物動態モデルで記述することが可能であった。この結果から MK-3475の薬物動態には時間依存性がないことが支持された[図 2.7.2-14]。

#### 2.7.2.3.2.3　線形性及び用量比例性

MK-3475の薬物動態は、臨床試験で評価した1～10 mg/kg の用量の範囲内で、線形性及び用量比例性を示す。母集団薬物動態解析からも同様の結果が得られた[資料5.3.5.3.1: MS1]。

MK-3475の1 mg/kg 未満の用量は001試験パート A2（最初の3週間での3段階の用量漸増）において検討した[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[資料5.3.5.3.7: MS7]。特に、0.06 mg/kg 未満の用量では、投与量の減少に伴い曝露量は用量比以上に減少し、$t_{1/2}$が短くなった。ただし、この非線形クリアランスは、0.1 mg/kg Q3W 投与時の定常状態の血中濃度では既に無視できる程度になるため、臨床的に意味のあるものではない。この機序について更なる検討は実施していないが、MK-3475が


C Confidential

異化作用によって消失することを考慮すると、標的介在性の薬物消失の関与が考えられる。

#### 2.7.2.3.2.4　曝露量の個体間変動

母集団薬物動態解析において、クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積の個体間変動はそれぞれ37.6%及び19.1%と推定された[資料5.3.5.3.1: MS1]、[資料5.3.5.3.2: MS2]。これらの個体間変動は小さいか若しくは中程度であり、モノクローナル抗体薬でこれまでに報告された変動の範囲内である。モノクローナル抗体薬に関する最近の総説では、中心コンパートメントの分布容積の個体間変動の中央値（範囲）は26%（12%～84%）、クリアランスの個体間変動の範囲は15%～65%と報告されている[資料5.4: 63]。

### 2.7.2.3.3　内因性要因の評価

MK-3475をはじめ抗体薬は、多数の組織において主に蛋白質の異化作用によって消失し、そのクリアランスは単一の臓器に依存しない[資料5.4: 62]。したがって、臓器機能障害や年齢等の内因性要因が、抗体薬の曝露量に及ぼす影響は一般的に限定的であり[資料5.4: 64]、MK-3475の曝露量に対しても臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えにくい。そのため、臓器機能障害を含む内因性要因の検討を目的とした第 I 相試験は実施していないが、内因性要因が薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討するため、母集団薬物動態モデルを用いて人口統計学的変数、臓器機能障害、がん腫及び腫瘍のサイズ、並びに関連する臨床検査値（アルブミンなど）等について評価を行った[2.7.2.2.6.1 項]。その結果、内因性要因及び外因性要因による MK-3475の曝露量の変化は概して20%未満であり、当初の予想通り臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。したがって、承認申請の用法・用量は体重に基づくが、それ以外の要因による用量調整は必要ないと考えられた。以下の項では、母集団薬物動態解析の結果に基づき、MK-3475の曝露量に対する内因性要因の影響及びその臨床的な意味について考察した。以下では AUC の決定因子であるクリアランスを中心に述べるが、その他の薬物動態パラメータ（分布容積など）に影響を及ぼす可能性についても検討し、その結果は報告書に記載した[資料5.3.5.3.1: MS1]。日本人患者と非日本人患者の MK-3475の薬物動態の比較は[2.7.2.3.1.2 項]に記載した。なお、日本人患者の例数が限られていたため、日本人を含めた集団での共変量探索は実施しなかったが、ベイズ推定に基づく視覚的な比較の結果、日本人患者における MK-3475の薬物動態パラメータと共変量の関係は、非日本人患者のデータを用いて構築した母集団薬物動態モデルで得られたそれらの関係と同様であることが示唆された。

#### 2.7.2.3.3.1　体重

多くのモノクローナル抗体薬は、投与の際に曝露量の個体間変動の減少を目的に、体重で用量調整を行う[資料5.4: 65]、[資料5.4: 66]。しかし、一般的にモノクローナル抗体薬では、体重が薬物動態の変動に及ぼす影響は必ずしも大きくなく、さらに特定の抗原を標的とするため比較的治療域が広い[資料5.4: 67]。

本承認申請資料における悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験では、MK-3475を体重で調整し


C Confidential

た用量（mg/kg）で投与した。なお、母集団薬物動態解析に使用した非日本人患者の体重データは、中央値が77.2 kg、範囲は35.7～209.5 kg と広範であった[資料5.3.5.3.1: MS1]。

体重とクリアランス及び分布容積の関係を、アロメトリック指数（α）を用いて母集団薬物動態解析により推定した。理論上、クリアランスが体重の影響を受けない（α＝0）場合は体重によらず一定量の投与が、一方 α＝1の場合は、体重に基づく投与量決定が適切だが、α＝0.5の場合は、どちらの投与方法を選択しても薬物動態の変動は同程度と考えられる[資料5.4: 66]。解析の結果、クリアランス及び分布容積に対する α の推定値はそれぞれ0.578（95%信頼区間：0.481，0.666）及び0.492（95%信頼区間：0.432，0.553）であり、他の抗体薬で報告されている値の範囲内であった[資料5.4: 64]。これらの値は上述の0.5に近いことから、体重に基づく用量調整を行った場合又は体重によらず一定量を投与した場合のいずれも、妥当であることを示唆している[資料5.4: 68]。

### 2.7.2.3.3.2　　年齢

母集団薬物動態モデルを用いて、MK-3475の薬物動態パラメータに対する年齢の影響を評価した。解析に使用した患者の年齢の範囲は15～94歳と広範で、高齢者（65歳以上）960例、非高齢者（65歳未満）1,235例であった[資料5.3.5.3.1: MS1]。年齢は連続変数及び高齢者と非高齢者のカテゴリー変数としてそれぞれ評価したが、いずれにおいても年齢はクリアランス及び他の薬物動態パラメータに影響しなかった。更に高齢者集団を年齢により層別したとき（65～74、75～84及び85歳以上）、クリアランスはいずれの年齢区分においてもほぼ同様であった。また、年齢とクリアランスに対する個体間変動（図中 ETA と表記）との関係にも明らかな傾向はみられなかった[図 2.7.2-20]。これらの結果から、年齢は、MK-3475の曝露量に影響する共変量ではないことが確認された。

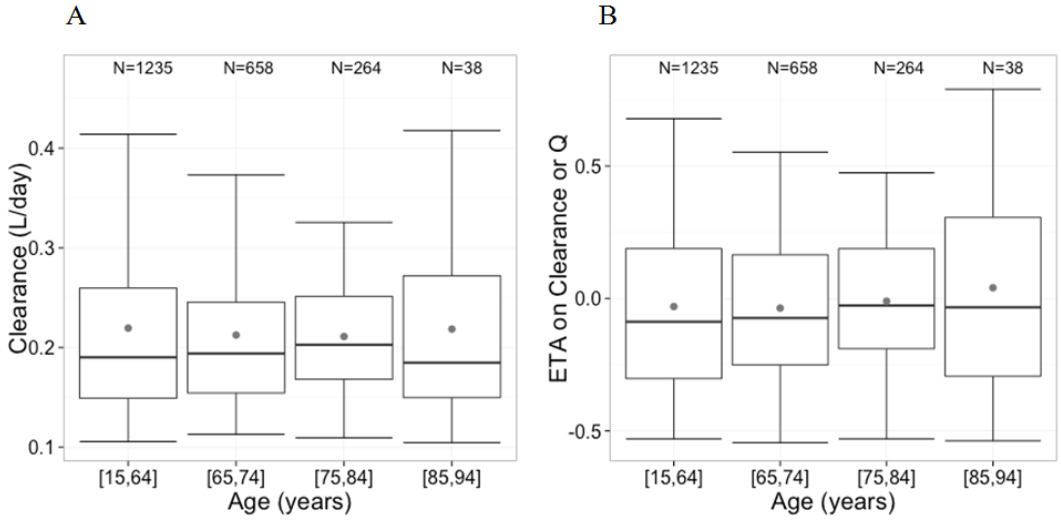



**図 2.7.2-20　年齢と MK-3475 のクリアランスの関係**

（A）各年齢群における個々の患者のクリアランス推定値の分布
（B）各年齢群における個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の分布
実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]



C Confidential

### 2.7.2.3.3.3　　人種

一般的に、人種はモノクローナル抗体薬の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる[資料5.4: 64]。[図 2.7.2-21]に、非日本人患者のデータを用い母集団薬物動態解析によって評価した、MK-3475の薬物動態パラメータに対する人種の影響を示す[資料5.3.5.3.1: MS1]。なお、解析に用いた患者は白人が多数を占めており、それ以外の各人種は解析での規定基準（共変量として評価するには全集団の5%以上含む）に達しなかった（白人93%、黒人1.2%、アジア人3.9%及びその他0.72%）ため、統計的な評価の際は、人種は白人とそれ以外の人種の2カテゴリーに分けた[資料5.3.5.3.1: MS1]。母集団薬物動態解析の結果、白人とその他の人種の間で薬物動態パラメータに明らかな差はみられなかったことより、人種は MK-3475の曝露量に影響する共変量ではないことが確認された。

なお、日本人患者と非日本人患者の比較については[2.7.2.3.1.2 項]に記載した。

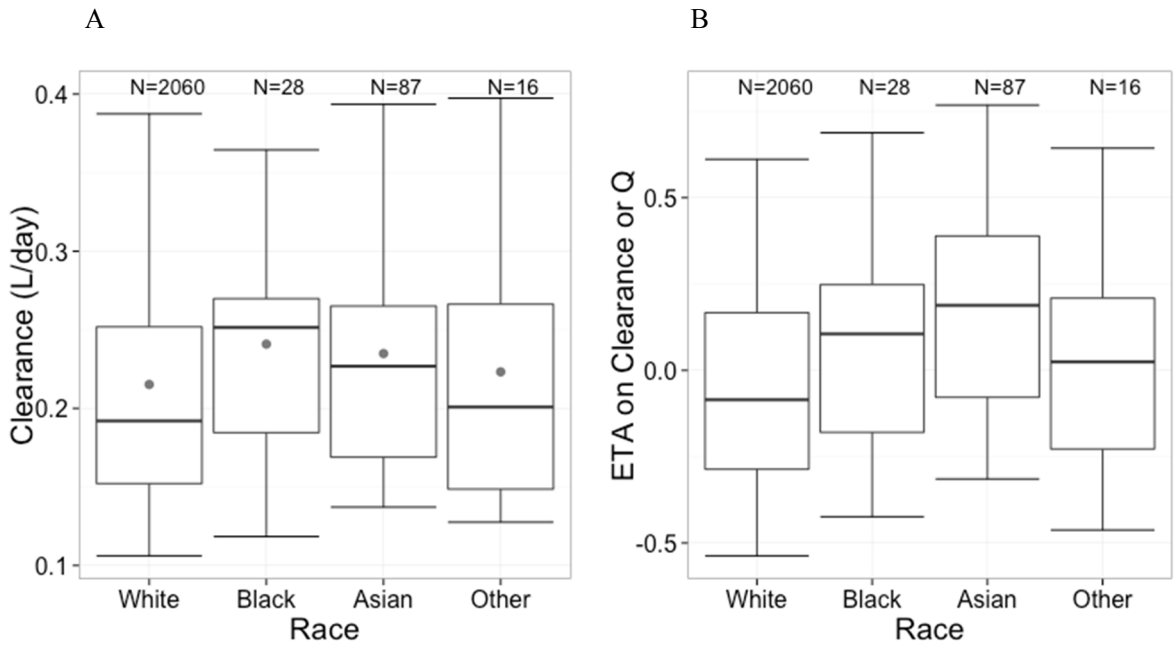



**図 2.7.2-21　人種と MK-3475 のクリアランスの関係**

（A）各人種における個々の患者のクリアランス推定値の分布
（B）各人種における個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の分布
直線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

### 2.7.2.3.3.4　　性別

母集団薬物動態解析により、性別が MK-3475の薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価した[資料5.3.5.3.1: MS1]。その結果、性別間でクリアランスにわずかな違いがみられた[図 2.7.2-22]。女性（900例）では男性（1,295例）に比べてクリアランスが17%低く（P<0.0001）、その結果として AUC が20%増加すると推定された。また、中心コンパートメントの分布容積にも性別間でわずかな差がみられ、女性（900例）では男性（1,295例）に比べて中心コンパートメントの分布容積が15%低下した（P<0.0001）。


Confidential

性別間でみられたこれらの差は、他のモノクローナル抗体薬の結果と類似しており[資料5.4: 64]、体重の違いが寄与していると考えられる。なお、曝露量の変動許容範囲［0.5，5.0］を考慮すると性別がクリアランスに及ぼす影響は小さく、臨床的に意味はないと考えられる。

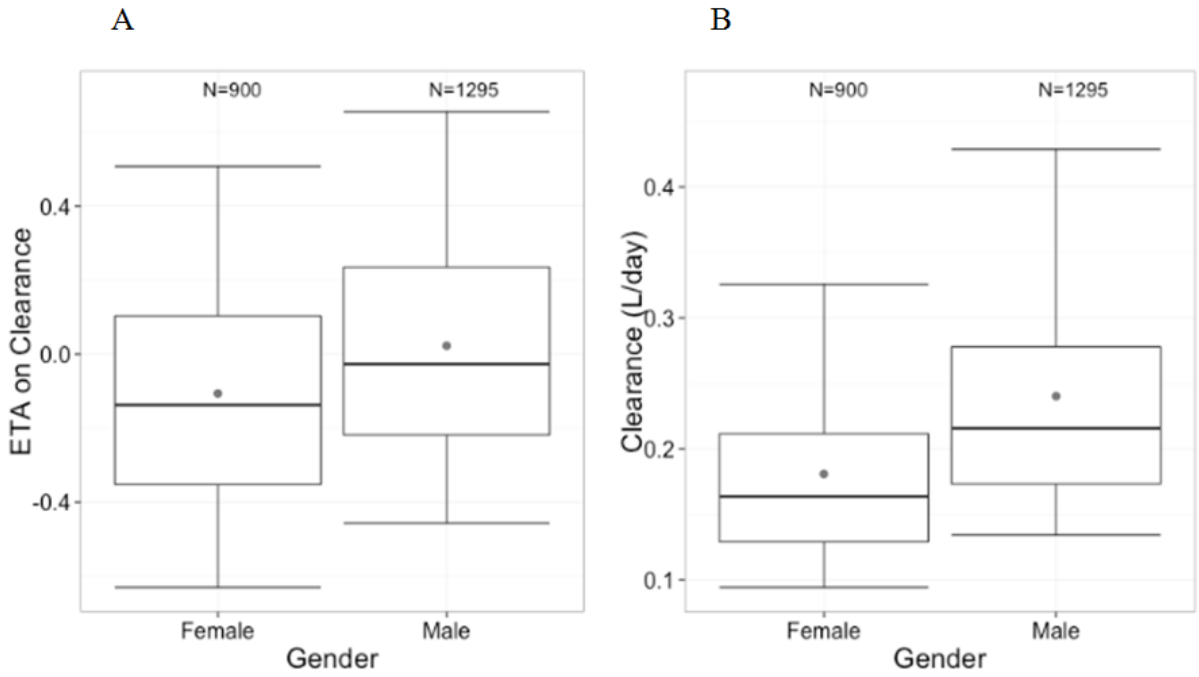



図 2.7.2-22　性別と MK-3475 のクリアランスの関係
（A）各性別における個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の分布
（B）各性別における個々の患者のクリアランス推定値の分布
実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

### 2.7.2.3.3.5　腎機能障害

抗体薬は様々な臓器において異化作用によって消失し、高分子のため腎臓の糸球体膜を通過できない[資料5.4: 70]。そのため、腎機能障害が MK-3475の曝露量に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。

母集団薬物動態解析により、軽度（937例）、中等度（201例）、重度（4例）腎機能障害及び正常腎機能（1,027例）を含む、様々な腎機能の患者を対象とし、腎機能が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を検討した[資料5.3.5.3.1: MS1]。腎機能の指標には MDRD 式により算出した eGFR を使用した[資料5.4: 9]。

連続変数又は重症度で分類したカテゴリー変数として評価した結果、クリアランスと eGFR の間に明らかな傾向はみられなかった[図 2.7.2-23]。eGFR がクリアランスに及ぼす影響は統計的に有意であったものの（P<0.0001）、その影響の程度は小さく、変動許容範囲内［0.5，5.0］であったことから、腎機能障害による臨床上重要な影響はないと考えられる。

重度腎機能障害については、その影響を予測できるほどの患者を対象とした検討を行っていない。しかし、抗体薬のクリアランスに腎臓はほとんど寄与しないため、重度腎機能障害は MK-3475

の曝露量に対して用量調整が必要なほどの臨床的に意味のある変化を引き起こすことはないと考えられる。

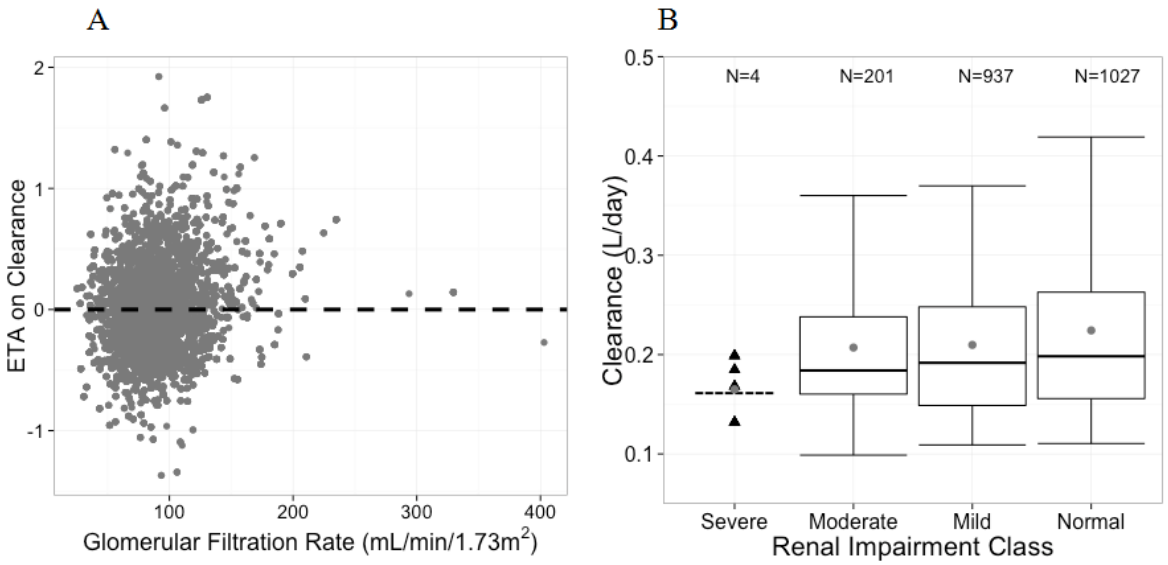



**図 2.7.2-23　腎機能（eGFR）と MK-3475 のクリアランスの関係**

（A）eGFR（MDRD 式により算出）と個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の関係
（B）各腎機能程度における個々の患者のクリアランス推定値の分布
実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル、▲：個々の患者での実測値
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

### 2.7.2.3.3.6　　肝機能障害

抗体薬は様々な臓器において異化作用によって消失する。そのため、肝機能障害が MK-3475の曝露量に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。

001、002及び006試験では、NCI の Organ Dysfunction Working Group の基準[資料5.4: 10]、[資料5.4: 12]、[資料5.4: 11]により分類した正常肝機能（1,871例）又は軽度肝機能障害（269例）の患者が組み入れられた[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[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5.3.5.3.1: MS1]［注：治験実施計画書での選択基準は直接ビリルビンが正常値上限の1.5倍まで、AST が正常値上限の2.5倍まで（肝転移の患者では正常値上限の5倍まで）とした］。そこで、肝機能の指標として AST 及び総ビリルビンを用い、連続変数又はカテゴリー変数として、肝機能障害が 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評価した。その結果、AST とクリアランスの間に傾向はみられなかった[図 2.7.2-24]。また、統計的にも AST はクリアランスに影響しないことが示された（P=0.202）。一方、ビリルビンとクリアランスの間には、統計的に有意な関係が認められた（P=0.0004）。ただし、ビリルビンの分布の90パーセンタイルの患者のクリアランス及び AUC は、一般的な患者と比べて大きな差はなく［クリアランスの3.68%（信頼区間：1.65%～5.68%）低下及び AUC の4%増加］、臨床的意味はないことが示された。したがって、AST 及びビリルビンは MK-3475の曝露量に対して臨床的に意味のあ


C Confidential

る影響を及ぼさないと考えられた[資料5.3.5.3.1: MS1]。

NCI の基準に基づく様々な程度の肝機能障害のある患者を比較したとき、軽度肝機能障害患者と正常肝機能患者の間でクリアランスに差はみられなかった（[図 2.7.2-24]のパネル B）。中等度又は重度腎機能障害については、曝露量に対するその影響を検討できる十分な患者を対象とした検討を行っていない［中等度肝機能障害の患者9例（ビリルビンが正常範囲の上限の1.5倍から3倍以下）、重度肝機能障害の患者4例（ビリルビンの上限の>3倍）］。抗体のクリアランスに CYP に代表される肝代謝酵素は関与しないこと、また実際に軽度肝機能障害は MK-3475のクリアランスに影響しなかったことから、中等度又は重度肝機能障害は、MK-3475の曝露量に対して用量調整が必要になるほどの臨床的に意味のある変化を引き起こさないと考えられる。



C Confidential

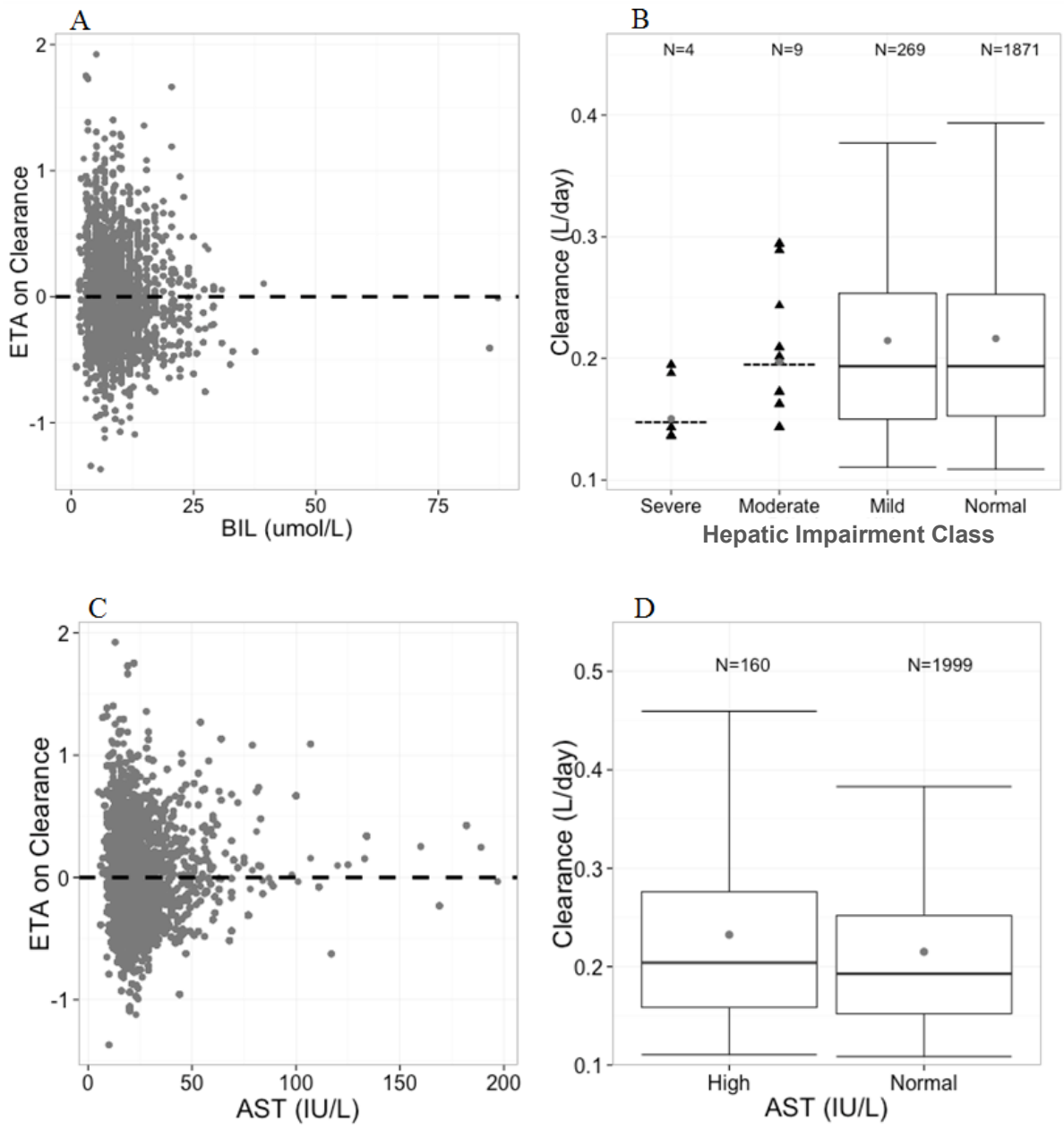



**図 2.7.2-24　肝機能と MK-3475 のクリアランスの関係**

（A）ベースライン時の総ビリルビン（BIL）値と個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の関係
（B）各肝機能程度における個々の患者のクリアランス推定値の分布（軽度：BIL>正常値上限又は AST>正常値上限、中等度：BIL>正常値上限の1.5倍、重度：BIL>正常値上限の3倍）。実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル、三角：個々の患者での実測値
（C）ベースライン時の AST と個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の関係
（D）各 AST 群（高値又は正常値）における個々の患者のクリアランス推定値の分布。実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

### 2.7.2.3.3.7　　疾患

疾病重症度（ベースラインの ECOG performance status）、がん腫（悪性黒色腫及び NSCLC）、ベースラインの腫瘍サイズ及びイピリムマブ前治療歴の有無が MK-3475の薬物動態パラメータに


C Confidential

及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した[資料5.3.5.3.1: MS1]。

まず、疾病重症度の影響を評価した。指標にはECOG performance statusを用いた（ECOG = 0：全く問題なく活動できる、発病前と同じ日常生活が制限なく行える。ECOG = 1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業）。評価の結果、ベースラインのECOG performance statusとクリアランスの間には統計的に有意な関係がみられ（P<0.0001）、ECOG＝0の患者と比較して、ECOG＝1の患者ではクリアランスが7.3%増加した[図 2.7.2-25]。しかし、この影響は変動許容区間［0.5，5.0］の範囲内であったことから、ベースラインのECOGはMK-3475の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

次に、がん腫の影響を評価した。がん腫は悪性黒色腫（1,622例）及びNSCLC（551例）の2つのカテゴリーに分類し、評価した。その結果、がん腫とクリアランスの間には統計的に有意な関係がみられたものの（P<0.0001）、臨床的に意味のある影響はみられなかった[図 2.7.2-26]。

さらに、ベースラインの腫瘍サイズの影響を評価した。評価の結果、腫瘍サイズの増加に伴いクリアランスが増加する傾向がわずかに認められた[図 2.7.2-27]。また、ベースラインの腫瘍サイズとクリアランスの間に統計的に有意な関係がみられた（P<0.0001）。ただし、ベースラインの腫瘍サイズ分布の90パーセンタイルの患者のクリアランス及びAUCは、一般的な患者と大きな差はなく［クリアランスの9.88%（信頼区間：7.52%～12.5%）増加及びAUCの10.9%減少］、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。

また、イピリムマブ前治療歴の影響を評価した。評価の結果、イピリムマブ前治療歴の有無はMK-3475のクリアランスに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された[図 2.7.2-28]。なお、予想された通り、本項で評価した要因間で相関関係がみられた。

以上、疾病重症度、がん腫、ベースラインの腫瘍サイズ及びイピリムマブ前治療歴は、いずれもMK-3475の曝露量に対して意味のある影響を及ぼさなかった。


C Confidential

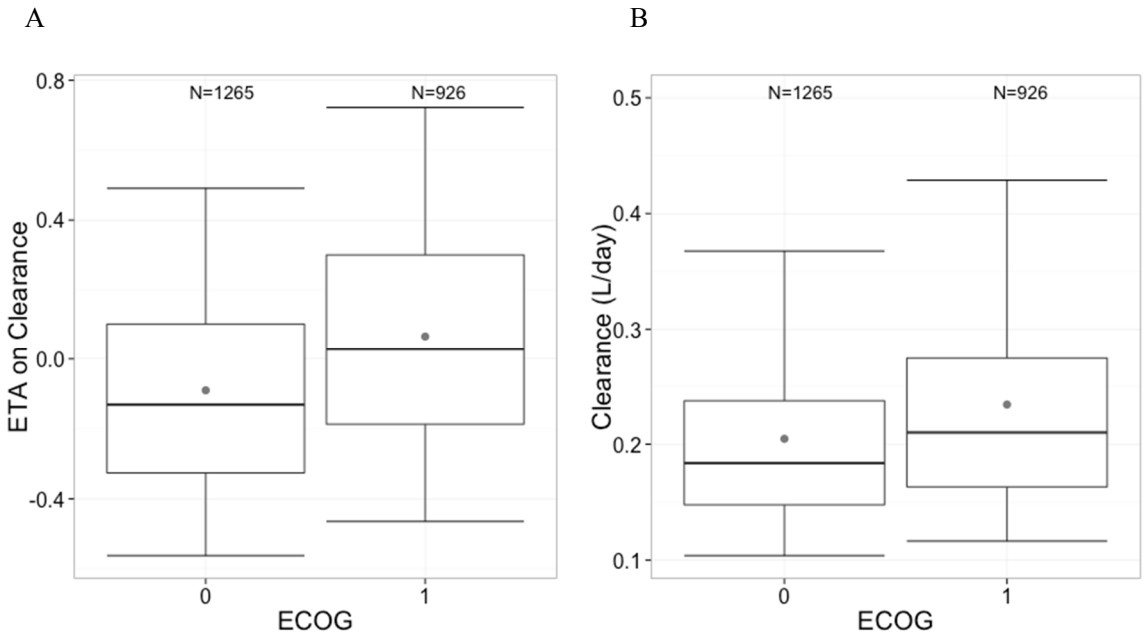



図 2.7.2-25　疾患重症度（ECOG）と MK-3475 のクリアランスの関係

（A）各 ECOG 群における個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の分布
（B）各 ECOG 群における個々の患者のクリアランス推定値の分布
実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
ECOG = 0：全く問題なく活動できる、発病前と同じ日常生活が制限なく行える
ECOG = 1：肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

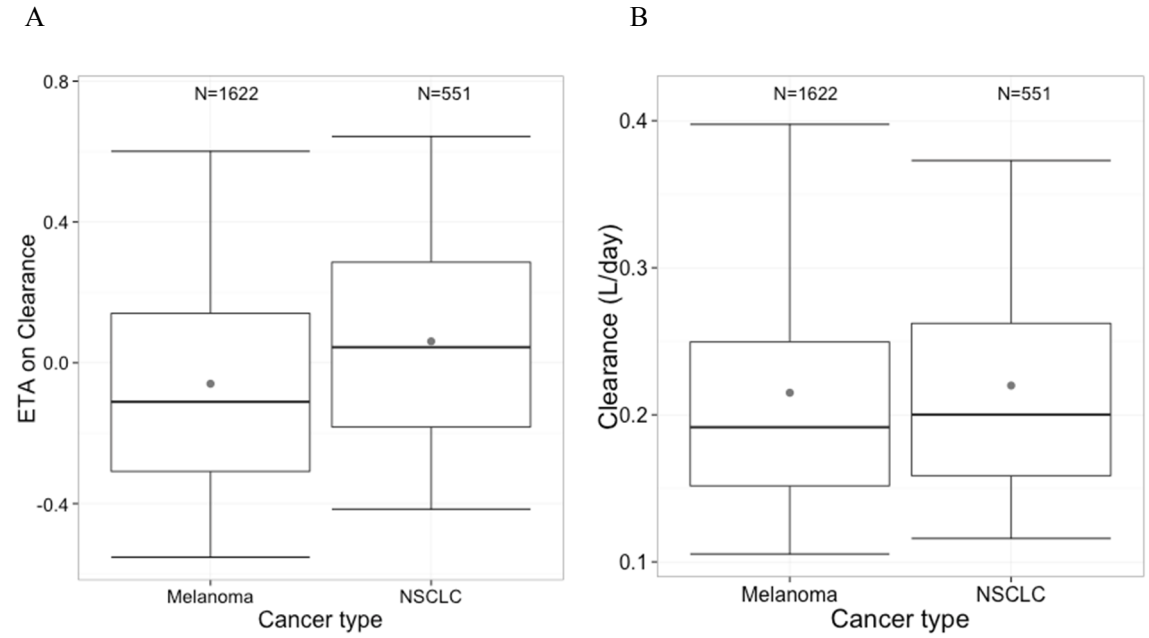



図 2.7.2-26　がん腫と MK-3475 のクリアランスの関係

（A）各がん腫における個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の分布
（B）各がん腫における個々の患者のクリアランス推定値の分布
実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]


Confidential

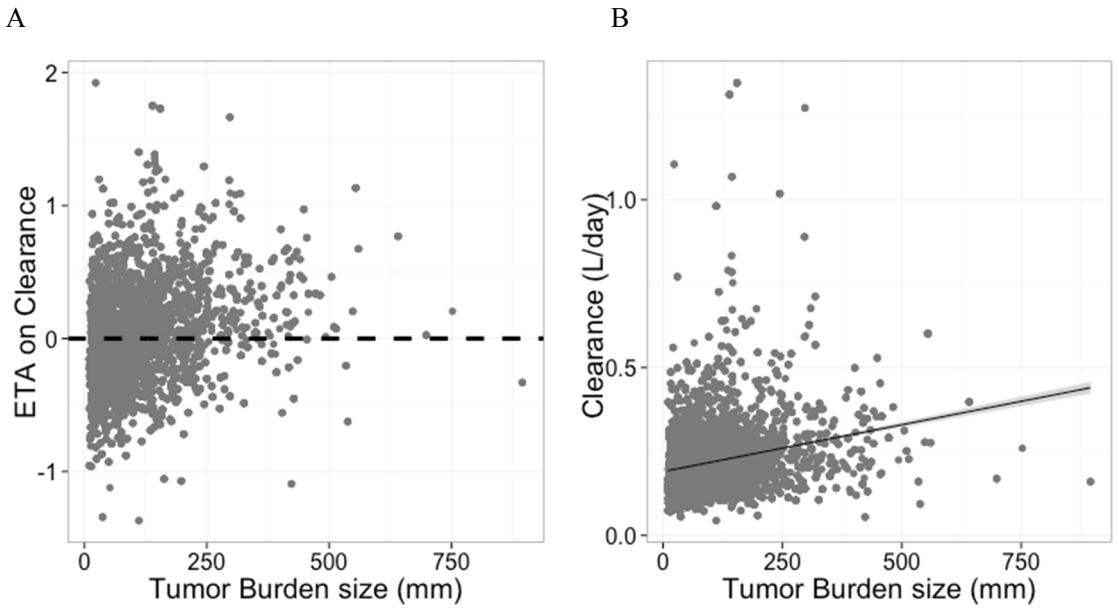



図 2.7.2-27　腫瘍サイズと MK-3475 のクリアランスの関係

（A）ベースライン時の腫瘍サイズ（SLD）と個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の関係
（B）ベースライン時の腫瘍サイズ（SLD）と個々の患者のクリアランス推定値の関係
測定可能病変を有する悪性黒色腫患者のデータを対象とした。点：個々の患者での実測値、直線：線形回帰直線
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

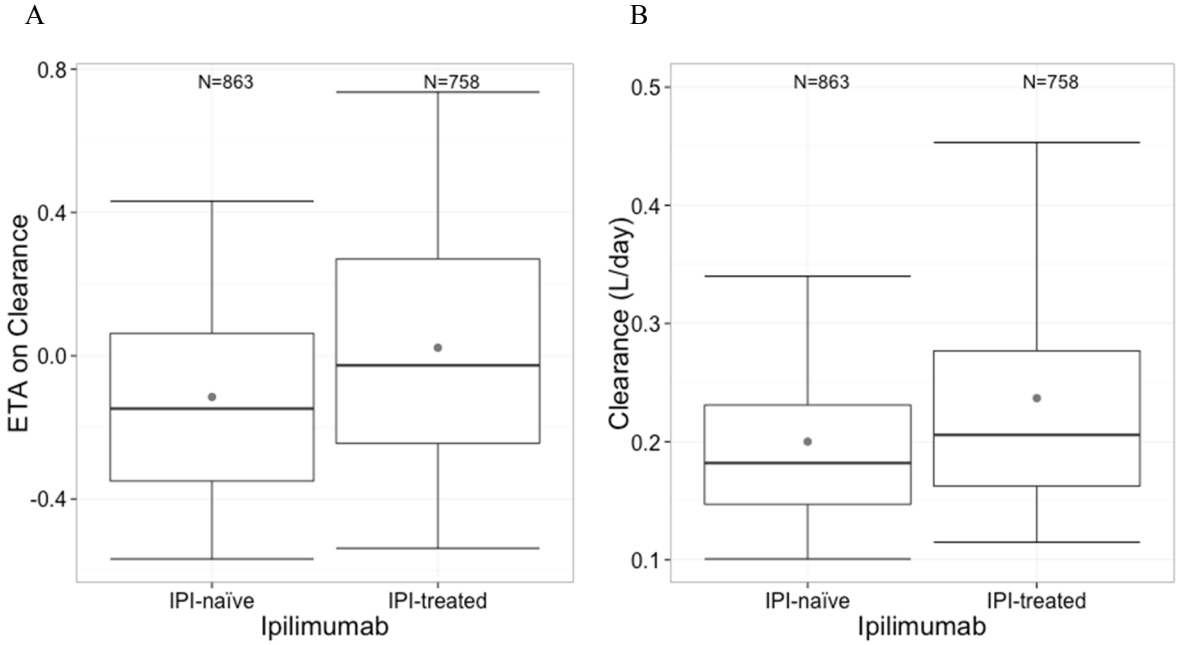



図 2.7.2-28　イピリムマブ前治療歴と MK-3475 のクリアランスの関係

（A）イピリムマブ未治療又は既治療患者における個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の分布
（B）イピリムマブ未治療又は既治療患者における個々の患者のクリアランス推定値の分布
実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]


Confidential

#### 2.7.2.3.3.8　　薬理遺伝学

001、002及び006試験の一部の患者から薬理遺伝学的研究用の検体を採取した[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[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]。しかし、これまでに薬理遺伝学的解析は実施していない。したがって、薬理遺伝学的な違いが MK-3475の薬物動態、有効性又は安全性に及ぼす影響は不明である。

#### 2.7.2.3.3.9　　その他の要因

母集団薬物動態解析において、その他の要因が MK-3475の薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討した。アルブミン及び IgG は FcRn 結合における個体間変動の影響を反映することから、アルブミン及び IgG のベースラインを評価した。

ベースラインのアルブミン値は MK-3475のクリアランスと関連がみられ、ベースラインのアルブミン値が低い患者ではクリアランスの増加が認められた[図 2.7.2-29]。共変量との関係についての統計解析結果でも同様に、アルブミンはクリアランスに影響することが示された（P<0.001）。アルブミンとモノクローナル抗体のクリアランスが関係する機序について、[資料5.4: 71]に記載されている。アルブミン及び抗体は同じ FcRn のリサイクルシステムによってリソソームでの分解から保護されるが、これらは異なる部位に結合する。そのため、リサイクルシステムの能力の変動が同様にアルブミン及び抗体の濃度に影響すると予測される。低又は高アルブミンの患者においてクリアランスは限定的な影響しか受けないため［アルブミン分布の90パーセンタイルでクリアランスは一般的な患者と比較して11.3%（信頼区間：9.51%～13.3%）低下］、アルブミンによる用量調整は必要ない。

IgG が薬物動態パラメータに及ぼす影響は、初期の母集団薬物動態解析においてのみ検討した[資料5.3.5.3.9: MS9]。なお、002及び006試験では IgG 値を収集せず、患者の30%以上が欠測値であったため、正式な共変量解析から IgG を除外した[資料5.3.5.3.1: MS1]。初期の解析の結果、IgG のベースライン値が高い患者ではクリアランスが高い傾向がみられ、ベースラインの IgG とクリアランスの関係は統計的に有意であった。これは、FcRn リサイクルシステムによるリソソームでの分解回避の際に IgG と MK-3475が競合することを考慮すると、生理学的に妥当な結果であった。また、IgG のベースライン値が高い悪性黒色腫患者における曝露量の減少はわずかであり［中程度の曝露量の集団において IgG が上位10パーセンタイルのとき AUC が13%（信頼区間：11%～16%）低下］、臨床的に意味はないことから用量調整は必要ない[資料5.3.5.3.9: MS9]、[資料5.3.5.3.1: MS1]。


C Confidential

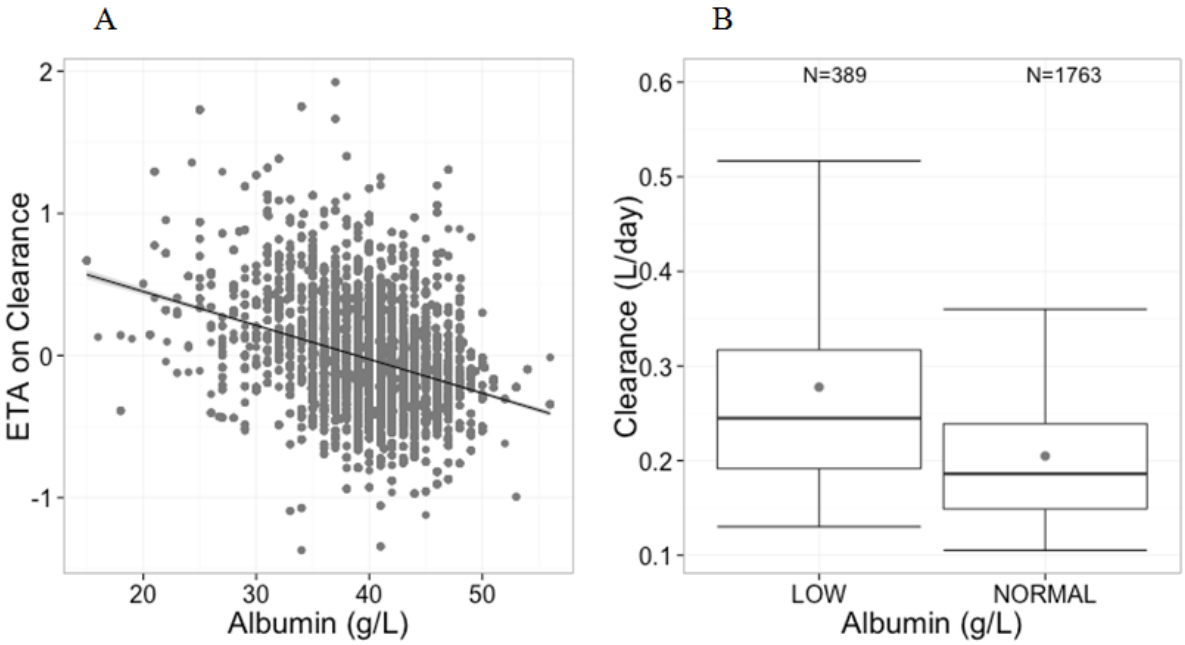



**図 2.7.2-29　アルブミンと MK-3475 のクリアランスの関係**

（A）ベースライン時のアルブミン値と個々の患者のクリアランスに対する個体間変動（ETA）の関係
（B）各アルブミン群（低値又は正常値）における個々の患者のクリアランス推定値の分布。実線：中央値、中央の点：平均値、箱：25及び75パーセンタイル、ヒゲ：5及び95パーセンタイル
Data source：[資料5.3.5.3.1: MS1]

### 2.7.2.3.4　外因性要因の評価

#### 2.7.2.3.4.1　薬物動態学的薬物相互作用

MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を受ける可能性

MK-3475は静脈内投与される IgG 抗体であり、異化作用によって消失することから、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。特に、CYP 及びその他の代謝酵素に影響を与える薬物が免疫グロブリンの異化作用を阻害する可能性はほとんどなく、MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を受ける可能性は考えにくいことから、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。しかし、免疫関連の副作用改善のため、又は化学療法中の制吐剤として、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、母集団薬物動態解析により、1週間を超える長期間の副腎皮質ホルモン剤の投与が MK-3475の薬物動態に対して影響を及ぼすか検討した[資料5.3.5.3.1: MS1]。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期使用と MK-3475の曝露量との間に統計的に有意な関係は認められなかった（P＝0.358）。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[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]、[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]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副作用の処置には、副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制剤を投与することが可能である。


Confidential

MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性

MK-3475をはじめ、抗体薬はCYP又は薬物トランスポーターに対して直接的に影響を及ぼすことはない。したがって、MK-3475が薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は考えにくく、薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。抗体がサイトカインの調節を通じて薬物相互作用を引き起こす可能性については文献で報告されているが[資料5.4: 72]、免疫チェックポイント阻害剤と結合した免疫細胞がサイトカインを放出するためには抗原刺激を必要とする。実際、MK-3475によるサイトカインの放出（IL-2）をin vitroで評価した結果[資料4.2.1.1.2: PD002]、[資料5.3.4.2.1: PD015]、IL-2アッセイでのSEBのような特異的な抗原刺激の非存在下ではMK-3475はサイトカイン放出を促進しないことが確認された。また、MK-3475が PD-1を阻害することで、CYPの量やその活性に影響を及ぼす程度にサイトカインを放出することは確認されていない。したがって、CYP等の酵素により代謝される併用薬との相互作用は考え難いため、臨床での薬物相互作用試験は実施しなかった。

### 2.7.2.3.4.2　　薬力学的薬物相互作用

MK-3475はT細胞の機能的活性を調節する作用を持つため、MK-3475と細胞障害性薬剤、免疫抑制剤又は免疫調節剤との薬力学的薬物相互作用が生じる可能性がある。しかし、001、002、006、011及び041試験はMK-3475単独療法の試験であるため、薬力学的薬物相互作用は検討していない。また、高用量の副腎皮質ホルモン剤（生理的補充を上回る用量）の投与を要する患者は試験から除外した。一方、免疫関連の有害事象の治療の場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。以上より、MK-3475の免疫調節性の作用機序及び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を考慮すると、MK-3475の投与開始前は全身性副腎皮質ホルモン剤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副作用の処置には、副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制剤を投与することが可能である。


C Confidential

### 2.7.2.4　特別な試験

#### 2.7.2.4.1　免疫原性の評価

##### 2.7.2.4.1.1　要約

一般的にモノクローナル抗体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]。MK-3475の臨床開発では、MK-3475の初回投与前及び投与開始後に血清検体を採取し、ADA を測定した。本項では、複数の試験の ADA データを統合的に評価した結果を示す。評価には、1,698例の患者から得られた6,797検体を用いた[資料5.3.5.3.3: MS3]。非日本人患者は海外3試験から001試験パート B 及び D の653例、002試験の441例及び006試験の552例、日本人患者は国内2試験から011試験の10例及び041試験の42例を対象とした[表 2.7.2-2]。

評価には、委託先である [redacted] 社又は [redacted] 社から報告された ADA の測定結果を用いた[2.7.1.1.2.2 項]、[2.7.1.1.2.3 項]。いずれの委託先でも測定は、同様にバリデートされた電気化学発光法によるブリッジング免疫アッセイを用いて実施した。002及び011試験の検体並びに001及び006試験の一部の検体は [redacted] 社が、041試験の検体並びに001及び006試験の一部の検体は [redacted] 社がそれぞれ測定した。

他のモノクローナル抗体薬と同様、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、各検体は陽性、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 DTL 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、陽性患者及び陰性患者のみを評価の確定が可能な患者（判定可能例）とした。ただし、ADA が検出された検体については、検体中の MK-3475濃度が DTL 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、不確定ではなく陽性とした。

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、シグナルの 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。確認試験で陽性が確定した検体については、抗体価及び中和能についても評価した。また、MK-3475の投与後に ADA が検出された陽性患者については、ADA が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を検討し、さらに、ADA の発現と有効性及び有害事象との関係を評価した。

評価の結果、ADA 発現率、すなわち判定可能患者（陽性患者及び陰性患者、439例）に対する MK-3475の初回投与以降に ADA が検出された陽性患者（2例）の割合は0.5%であり、MK-3475の投与が ADA の産生を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、この MK-3475の初回投与以降に ADA が検出された陽性患者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）のいずれの患者でも、MK-3475の曝露量、安全性及び有効性に対する ADA の影響は認められなかった。

承認申請用法・用量である2 mg/kg Q3W で投与した患者では、MK-3475の初回投与以降に ADA が検出された陽性患者は認められなかった。また日本人患者では、不確定が8例、陰性が44例であり、MK-3475投与の有無にかかわらず、いずれの患者でも陽性は認められなかった。


C Confidential

### 2.7.2.4.1.2　偽陽性率及び DTL の評価

ADA 測定の分析能は、臨床検体を測定することで、全般的に評価した[2.7.1.1.2.2 項]。特に、スクリーニング試験における分析能は、偽陽性率の結果に基づき評価した。また、検体中のMK-3475濃度と DTL との関係を評価した。

スクリーニング試験の偽陽性率

スクリーニング試験では、バリデーション試験にて確立した偽陽性率5%としてカットポイントを設定した。偽陽性率の評価は、[redacted] 社及び[redacted] 社で用いた試験ごとに個別に実施した。

[redacted] 社で実施したスクリーニング試験の対象となった5,760検体のうち、評価可能な検体は5,733検体であった。5,733検体のうち、5検体はスクリーニング試験で陽性が疑われ、確認試験で ADA 陽性であることが確認された。残りの5,728検体のうち、スクリーニング試験で165検体に陽性が疑われたが、確認試験では陰性となり、偽陽性率は2.9%であった。

[redacted] 社で実施したスクリーニング試験の対象となった1,037検体は、すべての検体が評価可能であった。1,037検体のうち、1検体がスクリーニング試験で陽性が疑われ、確認試験で ADA 陽性であることが確認された。残りの1,036検体のうち、46検体がスクリーニング試験で陽性が疑われたが、確認試験では陰性となり、偽陽性率は4.4%であった。

DTL（ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない MK-3475濃度の基準値）

検体中の MK-3475 濃度が DTL を超えるとき、MK-3475が ADA の検出を妨げる可能性がある。そのため、たとえ ADA が検出されなかった場合でも、検体中の MK-3475 濃度が DTL（[redacted] 社では25 μg/mL、[redacted] 社では124 μg/mL）を上回ったときは、MK-3475が ADA の検出に影響を与えた可能性を否定できないことから、その検体は陰性ではなく不確定とした。すなわち、陰性と判定された検体は、スクリーニング試験又は確認試験においてその検体が陰性であり、さらに検体中の MK-3475濃度が DTL を下回った場合に限られる。また、患者の判定についても検体と同様に、初回投与前を含むいずれの時点においてもその検体が陰性であり、かつその患者で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 DTL 以下であった場合のみ、陰性患者と判定した。承認申請用量の2 mg/kg を投与したとき、患者の67%で最終検体中の MK-3475濃度が DTL を下回っていた。

以上についての詳細な情報は、免疫原性評価の報告書に示した[資料5.3.5.3.3: MS3]。

### 2.7.2.4.1.3　免疫原性の評価

日本人患者52例を含む1,586例の患者の免疫原性を評価した。MK-3475初回投与後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検体中の MK-3475濃度が DTL 以下であり、陰性だと判定された患者は、1,586例のうち433例（27%）であった[表 2.7.2-10]。

次に、陽性となった患者について評価した。ADA が検出された検体については、検体中のMK-3475濃度が DTL 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、不確定ではなく陽性とした。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（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ため、MK-3475の投与による陽性と判定した。陽性患者6例の詳細については報告書に示した[資料5.3.5.3.3: MS3]。

以上より、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。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。

[表 2.7.2-10]に免疫原性評価の概要を示す。結果は、まず統合データ全体（001、002、006、011及び041試験、1,586例）、次に非日本人患者（001、002及び006試験、1,534例）及び日本人患者（011及び041試験、52例）で集計した場合、最後に悪性黒色腫患者のみに注目し非日本人患者（001、002及び006試験、1,534例）及び日本人患者（011及び041試験、45例）で集計した場合の計3種類を示した。

日本人患者52例（悪性黒色腫患者45例及びその他固形がん患者7例）は全例が評価可能であった。最終検体中の MK-3475濃度が DTL を下回り、陰性と判定された日本人患者は、52例中44例（85%）、また、承認申請用量である2 mg/kg を投与した患者では、45例中43例（96%）であった。以上より、日本人患者では、MK-3475の投与の有無にかかわらず陽性は認められず、陰性が44例、不確定が8例であった。


C Confidential

表 2.7.2-10　MK-3475 の免疫原性の結果のまとめ

| 統合データ（001、002、006、011及び041試験） | | | |
|---|---|---|---|
| 免疫原性の判定 | 全用量 | 用量 | |
| | | 2 mg/kg | 10 mg/kg |
| 評価可能例 [a] | 1,586 | 390 | 1,196 |
| 不確定例 [b] | 1,147 | 126 | 1,021 |
| 判定可能例 [c] | 439 | 264 | 175 |
| 陰性 [d] | 433 (98.6%) | 262 (99.2%) | 171 (97.7%) |
| 投与に関わらず陽性 [d] | 4 (1.0%) | 2 (0.8%) | 2 (1.1%) |
| 投与により陽性 [d] | 2 (0.5%) | 0 | 2 (1.1%) |

| 非日本人患者（001、002及び006試験）及び日本人患者（011及び041試験） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 免疫原性の判定 | 全患者 | 2 mg/kg | | 10 mg/kg | |
| | | 非日本人 | 日本人 | 非日本人 | 日本人 |
| 評価可能例 [a] | 1,586 | 345 | 45 | 1,189 | 7 |
| 不確定例 [b] | 1,147 | 124 | 2 | 1,015 | 6 |
| 判定可能例 [c] | 439 | 221 | 43 | 174 | 1 |
| 陰性 [d] | 433 (98.6%) | 219 (99.1%) | 43 (100%) | 170 (97.7%) | 1 (100%) |
| 投与に関わらず陽性 [d] | 4 (1.0%) | 2 (0.9%) | 0 | 2 (1.1%) | 0 |
| 投与により陽性 [d] | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 2 (1.1%) | 0 |

| 非日本人悪性黒色腫患者（001、002及び006試験）及び日本人悪性黒色腫患者（011及び041試験） | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 免疫原性の判定 | 全悪性黒色腫患者 | 2 mg/kg | | 10 mg/kg | |
| | | 非日本人 | 日本人 | 非日本人 | 日本人 |
| 評価可能例 [a] | 1,579 | 345 | 43 | 1,189 | 2 |
| 不確定例 [b] | 1,141 | 124 | 0 | 1,015 | 2 |
| 判定可能例 [c] | 438 | 221 | 43 | 174 | 0 |
| 陰性 [d] | 432 (98.6%) | 219 (99.1%) | 43 (100%) | 170 (97.7%) | 0 |
| 投与に関わらず陽性 [d] | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) | 0 | 2 (1.1%) | 0 |
| 投与により陽性 [d] | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 2 (1.1%) | 0 |

[a] MK-3475初回投与以降に1つ以上の ADA 測定用検体が得られた患者を含めた
[b] 不確定例は ADA 陽性検体がなく、最終検体中の薬物濃度が DTL を上回った患者とした
[c] 判定可能例数は陰性例及び陽性例（投与によって ADA 陽性及び投与に関わらず ADA 陽性）の合計とした
[d] 分母は判定可能例数とした

Data source：[資料5.3.5.3.3: MS3]



C Confidential

#### 2.7.2.4.1.4　　曝露量、有効性及び安全性に対する ADA の影響

MK-3475の初回投与以降に ADA が検出され、MK-3475の投与によって陽性となったと判定された患者は2例［AN [redacted]（001試験、サイクル5の1検体で検出）及び AN [redacted]（006試験、サイクル9の1検体で検出）］であった。AN [redacted]の患者では、ADA に中和能が認められた。AN [redacted]の患者では、中和能の評価を実施していない。ADA が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を評価するため、それぞれの患者の曝露量を、同じ用法・用量（10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W）を投与したその他の患者の曝露量と比較した。その結果、いずれの患者の曝露量も、その他の患者の曝露量の範囲内に含まれた[図 2.7.2-30]、[図 2.7.2-31]。したがって、免疫原性反応による MK-3475の曝露量の低下は認められなかった。また、いずれの患者でも中和抗体に関連した有害事象（アナフィラキシー、蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症又は注射部位反応）の発現は認められなかった。

以上、MK-3475の免疫原性の発現率は低く（1%未満）、MK-3475の投与によって陽性となった患者2例においても、曝露量、安全性及び有効性に対する ADA の影響は認められなかった。

さらに、母集団薬物動態解析を実施するにあたって、未検出の ADA の存在を示唆するような明らかに低い血清中濃度のデータは認められなかったことからも、ADA が産生され臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

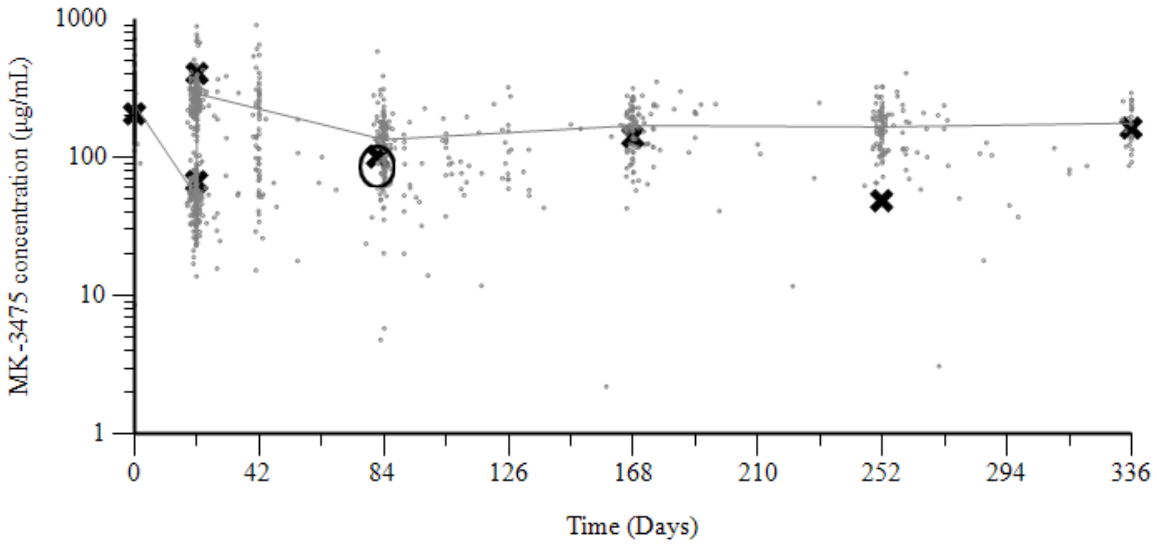



**図 2.7.2-30　AN [redacted] の血清中 MK-3475 濃度と、同じ用法・用量で投与したその他の患者の血清中 MK-3475 濃度の比較（001 試験、10 mg/kg Q3W）**

白丸は MK-3475を10 mg/kg Q3W で投与した患者の血清中 MK-3475濃度を表す。直線は治験実施計画書で規定した検体採取時点での平均 MK-3475濃度の推移を表す。黒色の十字は AN [redacted]の血清中 MK-3475濃度を表す。なお、陽性が確認された検体（82日目）を丸で囲んだ。
Data source：[資料5.3.5.3.3: MS3]


C Confidential

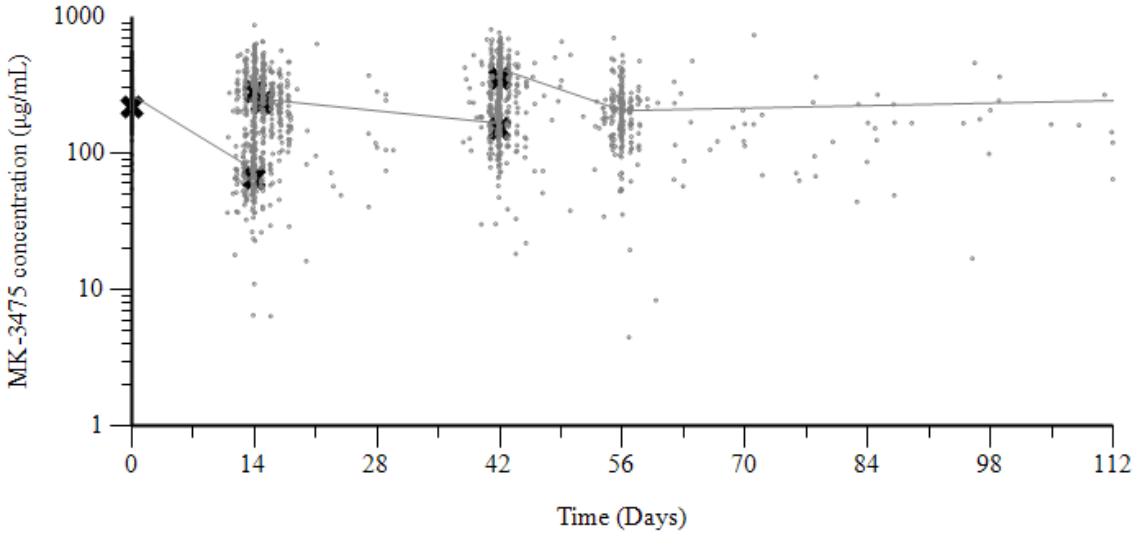



**図 2.7.2-31　AN[redacted] の血清中 MK-3475 濃度と、同じ用法・用量で投与したその他の患者の血清中 MK-3475 濃度の比較（006 試験、10 mg/kg Q2W）**

白丸は MK-3475を10 mg/kg Q2W で投与した患者の血清中 MK-3475濃度を表す。直線は治験実施計画書で規定した検体採取時点での平均 MK-3475濃度推移を表す。黒色の十字は AN[redacted] の血清中 MK-3475濃度を表す。なお、ADA が検出された112日目の MK-3475濃度は欠測値であった。
Data source：[資料5.3.5.3.3: MS3]

### 2.7.2.4.2　　QTc 間隔への影響

一般的に抗体薬は、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。MK-3475の臨床開発では、001試験のパート A、B1、B2、C 及び D の患者を対象に心電図を測定し、MK-3475が心電図に及ぼす影響を評価した[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]。その結果、留意事項（データは12誘導心電図を用いて各医療機関で測定したこと、プラセボ対照又は患者内対照を設定していないため日内変動などの個体内の要因による影響は考慮できていないこと）を考慮する必要はあるものの、予想されたとおり MK-3475は QTc 間隔に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった[2.7.4.4 項]。

また、MK-3475の血清中濃度と QTc 間隔の関係を評価するため、同一のデータセットを用い、PK-QTc 解析を実施した[資料5.3.5.3.6: MS6]。その結果、血清中 MK-3475濃度と Fridericia 法で補正された QT 間隔（QTcF）との間には、統計的に有意な関係が認められたものの、臨床的に意味のある関連は認められなかった（slope 値：0.0116）[図 2.7.2-32]。また共変量探索の結果、QTcF のベースライン値の共変量として年齢、体重及び性別が、さらに PK-QTc 関係の slope 値に影響を及ぼす共変量として年齢が選択された。高齢患者（65歳以上）と非高齢患者（65歳未満）で MK-3475の曝露量は同程度であった一方、MK-3475が QTcF に及ぼす影響は非高齢患者に比べ高齢患者で大きい傾向を示した。この PK-QTc 関係の slope 値に対する年齢の影響は予期しないものであるものの、上述の留意事項のとおり年齢の影響を議論するにはデータが限定的であるため、この結果のみから判断するのは困難であった。

次に、PK-QTc モデルを用いて、2 mg/kg Q3W（承認申請用法・用量）及び10 mg/kg Q2W（$C_{max}$

として承認申請用法・用量の約6倍）で投与した際の最高血清中濃度における QTcF への影響を推定した。まず、承認申請用法・用量である2 mg/kg Q3W 投与時の最高血清中濃度（平均 $C_{max}$：70.2 µg/mL）における QTc 間隔の平均変化量の推定値は、母集団全体では0.83 msec（上側90%信頼区間：0.93 msec)、高齢患者では1.79 msec（上側90%信頼区間：1.88 msec）であった。また、臨床試験で評価した最高用法・用量である10 mg/kg Q2W 投与時の最高血清中濃度（$C_{max}$：433 µg/mL）における QTc 間隔の平均変化量の推定値は、母集団全体では5.1 msec（上側90%信頼区間：5.7 msec)、高齢患者では11.0 msec（上側90%信頼区間：11.6 msec）であり、これは進行性がん患者で懸念が生じるレベルである20 msec を十分下回った。

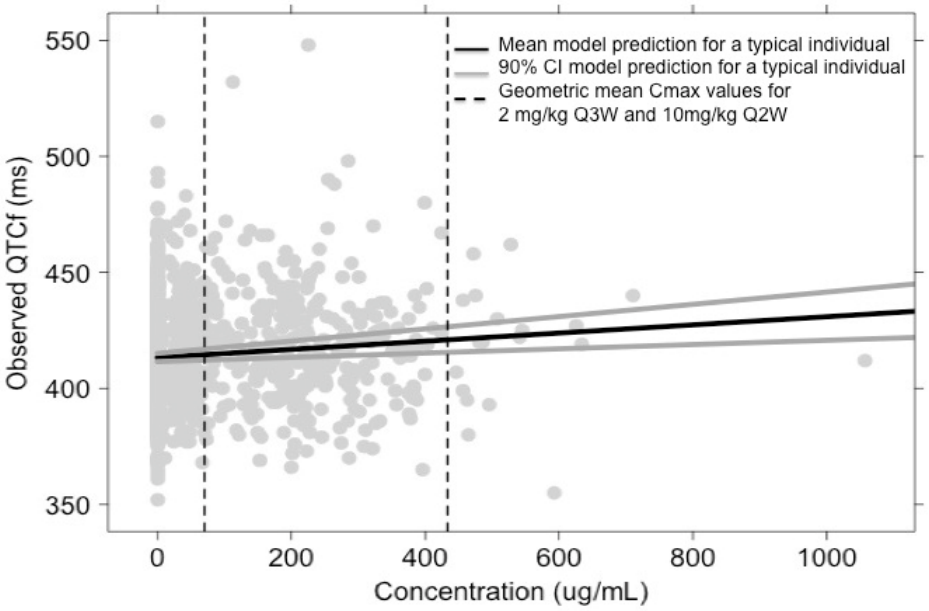



**図 2.7.2-32　血清中 MK-3475 濃度と QTc 間隔の関係**

個々の患者での QTcF の実測値と血清中 MK-3475濃度の関係。灰色の丸は QTcF の実測値を表す。黒色の実線は典型的な患者における QTcF と MK-3475濃度との間の推定された関係を表し、灰色の実線はその両側90%信頼区間を表す。垂直の破線は2 mg/kg Q3W（70.2 µg/mL）及び10 mg/kg Q2W（433 µg/mL）での代表的な定常状態での平均最高血清中濃度を表す。
Data source：[資料5.3.5.3.6: MS6]


Confidential

### 2.7.2.5　結論

- 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、そのクリアランス及び分布容積は小さかった。
- 悪性黒色腫患者においてMK-3475の有効性及び安全性はともに概して一定な曝露－応答関係を示すため、有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない曝露量の変動許容範囲は広かった（承認申請用法・用量である2 mg/kg Q3W の0.5～5.0倍）。
  - 奏効率はイピリムマブ未治療患者及びイピリムマブ既治療患者で異なるが、曝露－応答関係はイピリムマブ前治療歴の有無によらず一定であった。したがって、いずれかの集団で用量を調整する必要性はないことが確認された。
  - 各日本人患者の定常状態時の曝露量（AUC）は、非日本人患者でほぼ最大の有効性を示すことが示されたMK-3475の曝露量の範囲内、すなわち2～10 mg/kg の用量でMK-3475の曝露量と有効性がほぼ一定に到達したとされる範囲、かつ安全性プロファイルが用量によって変化しない範囲内に含まれた。したがって、日本人患者で用量を調節する必要はない。
- 母集団薬物動態解析から、体重に基づく用量調整を行った場合又は体重によらず一定量を投与した場合のいずれも、MK-3475の薬物動態の体重に関連する変動はコントロールできることが示された。
- 母集団薬物動態解析の結果、MK-3475の曝露量に対する内因性要因（年齢、性別、がん腫、腫瘍サイズ、イピリムマブ前治療歴、腎及び肝機能障害など）及び外因性要因（併用薬など）の影響は限定的であった。したがって、承認申請の用法・用量は体重により補正をしたが、それ以外の因子によって用量を調節する必要はない。
- MK-3475の薬物動態は、日本人患者と非日本人患者で概して類似していた。
- MK-3475の投与により ADA 産生が惹起される可能性は低い。


C Confidential

## 2.7.2.6　付録

### 付録 2.7.2-1　臨床試験データの一覧表

| 試験番号 | 目的 | デザイン | 投与量 | 解析例数 | サイクル | 幾何平均 (CV%) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) | $C_{trough}$[a] (μg/mL) | $T_{max}$[b] (day) | $AUC_{0\text{-}28\ day}$ (μg•day/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg•day/mL) | $t_{1/2}$[e] (day) | CL (mL/day/kg) | Vz (mL/kg) |
| P001 | Safety, Tolerability, PK, target engagement, anti-tumor activity | Multi-center, open-label, Phase I trial in patients (Part A and A1) | 1 mg/kg Q2W | 4 | 1 | 16.4 (22.4) | 2.19[c] (62) | 0.05 (0.02-0.17) | 158[c] (19.7) | 212[c,f] (36.5) | 14.1[c] (51.2) | 4.72[c] (36.5) | 96.0[c] (16.5) |
| | | | 3 mg/kg Q2W | 3 | 1 | 107 (26.1) | 18.8 (42) | 0.17 (0.17-0.17) | 955 (23.3) | 1530[f] (27.6) | 21.6 (10.4) | 1.96 (27.6) | 61.2 (27.9) |
| | | | 10 mg/kg Q2W | 10 | 1 | 256 (36.8) | 41.7[l] (45) | 0.17 (0.03-0.99) | 2150[d] (31.4) | 3270[d,f] (43.8) | 17.7[d,g] (56.3) | 3.06[d] (43.8) | 78.0[d] (42.3) |
| P011 | Safety, Tolerability, PK | Multi-center, open-label, Phase I trial in Japanese patients (Part A) | 2 mg/kg Q2W | 3 | 1 | 47.4 (18.6) | 11.2 (51) | 0.223 (0.00208-0.233) | 507 (20.0) | 812 (44.7) | 18.4[h] (56.1) | 2.46 (44.7) | 65.3 (21.3) |
| | | | 10 mg/kg Q2W | 7 | 1 | 250 (23.2) | 47.9[m] (50) | 0.00903 (0.000694-0.232) | 2219 (32.4) | 3410 (56.5) | 18.1[h] (68.4) | 2.93 (56.5) | 76.5 (34.4) |
| | | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) | $C_{trough}$[i] (μg/mL) | $T_{max}$ (day) | $AUC_{0\text{-}21\ day}$ (μg•day/mL) | $AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg•day/mL) | $t_{1/2}$ (day) | CL (L/day) | Vz (mL/kg) |
| P041 | Safety, Tolerability, PK | Multi-center, open-label, Phase Ib trial in Japanese patients with advanced melanoma | 2 mg/kg Q3W | 42 | 1 | 40.9 (28.1) | 11.3[j] (19.0) | - | 393[j] (18.2) | - | - | - | - |
| | | | 2 mg/kg Q3W | 28 | 8 | 61.8 (24.5) | 24.5[k] (48.8) | - | 797[k] (32.4) | - | - | 0.158[k] (38.2) | - |

- Not applicable
[a] $C_{trough}$ at 28days after first administration
[b] $T_{max}$: Median (range)
[c] N=3
[d] N=9
[e] PK sampling up to 28 days following first administration
[f] %AUC-extrapolated >25% for N=2 in treatment 1.0 mg/kg, N=3 in 3.0 mg/kg and N=6 in 10 mg/kg
[g] patients (N=2) with a $t_{1/2} > T_{last}$ are included in mean value
[h] patients (N=1) with a $t_{1/2} > T_{last}$ are included in mean value
[i] $C_{trough}$ at 21days after first administration
[j] N=41
[k] N=25
[l] N=8
[m] N=6



C Confidential

## 付録 2.7.2-2　母集団薬物動態解析結果の要約

<table>
<tr><th>Study</th><th>Paitent</th><th>N</th><th colspan="2">Tested covariate</th><th colspan="4">Final model</th></tr>
<tr><td>001</td><td>Solid tumors, Melanoma, NSCLC</td><td>479<br>652</td><td colspan="2">Age, Gender, eGFR, AST, Race, BSLD, Cancer type, IPI status, Coadministered drug, ECOG, Geographic location</td><td colspan="4">CL=θ1x(WGT/77.2)$^{\theta 5}$x(ALB/40)$^{(\theta 7)}$x(BIL/8.55)$^{(\theta 8)}$x(BSLD/85)$^{\theta 9}$x(eGFR/88.67)$^{\theta 10}$x[(1-θ11) if female]x[(1+θ12) if NSCLC] x [(1+θ13) if BECOGN=1]x[(1+θ14) if IPI=prior treatment]<br>Vc=θ2(WGT/77.2)$^{\theta 6}$x(ALB/40)( θ15)x[(1-θ16) if female]x[(1+θ17) if IPI=prior treatment<br>Q=θ3<br>Vp=θ4</td></tr>
<tr><td>002</td><td>Melanoma</td><td>435</td><td colspan="6">PPK parameters (RSE%)<br>Random effect, Residual error (CV%)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">006</td><td rowspan="6">Melanoma</td><td rowspan="6">552</td><td colspan="2"></td><td></td><td></td><td>Random effect</td><td></td></tr>
<tr><td>θ1: 0.202 (1.71)</td><td>θ6: 0.492 (6.26)</td><td>θ11: -0.172 (10.1)</td><td>θ16: -0.147 (8.84)</td><td>ω on CL</td><td>37.6%</td></tr>
<tr><td>θ2: 3.53 (0.926)</td><td>θ7: -0.854 (8.85)</td><td>θ12: 0.143 (17.3)</td><td>θ17: 0.0677 (25.3)</td><td>ω on Vc</td><td>19.1%</td></tr>
<tr><td>θ3: 0.753 (4.18)</td><td>θ8: -0.0638 (27.6)</td><td>θ13:0.0731 (29.1)</td><td rowspan="3"></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>θ4: 3.85 (2.15)</td><td>θ9: 0.0926 (12.4)</td><td>θ14: 0.103 (23)</td><td>Residual Error</td><td></td></tr>
<tr><td>θ5: 0.578 (7.98)</td><td>θ10: 0.139 (23.4)</td><td>θ15: -0.178 (28.3)</td><td>σ</td><td>30%</td></tr>
</table>



C Confidential