CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 6
付録一覧 9
略号及び用語の定義 13
2.7.3 臨床的有効性 14
2.7.3.1 背景及び概観 14
2.7.3.1.1 臨床試験の概要 16
2.7.3.1.1.1 海外001試験 16
2.7.3.1.1.2 海外002試験 20
2.7.3.1.1.3 海外006試験 24
2.7.3.1.1.4 国内011試験 28
2.7.3.1.1.5 国内041試験 28
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 28
2.7.3.2.1 海外001試験 28
2.7.3.2.1.1 パート D 28
2.7.3.2.1.2 パート B2 29
2.7.3.2.1.3 パート B1+B3 30
2.7.3.2.2 海外002試験 30
2.7.3.2.3 海外006試験 32
2.7.3.2.4 国内011試験 33
2.7.3.2.5 国内041試験 33
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
2.7.3.3.1 試験対象集団 35
2.7.3.3.1.1 海外001試験 38
2.7.3.3.1.2 海外002試験 41
2.7.3.3.1.3 海外006試験 46
2.7.3.3.1.4 国内011試験 53
2.7.3.3.1.5 国内041試験 53
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 58
2.7.3.3.2.1 OS 58
2.7.3.3.2.2 PFS 69
2.7.3.3.2.3 ORR 96
2.7.3.3.2.4 奏効期間及び奏効までの期間 111
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 123

Confidential

2.7.3.3.3.1 PD-L1発現別の有効性解析 123
2.7.3.3.3.2 BRAF 変異別の有効性解析 134
2.7.3.3.3.3 他の部分集団解析結果 145
2.7.3.4 推奨用量に関する臨床情報の解析 160
2.7.3.4.1 MK-3475の有効性が期待できる最小用量の設定根拠 160
2.7.3.4.2 進行性悪性黒色腫における MK-3475の用法・用量間の有効性及び安全性の臨床評価 161
2.7.3.4.2.1 イピリムマブ未治療患者 162
2.7.3.4.2.2 イピリムマブ抵抗性患者 163
2.7.3.4.2.3 結論 164
2.7.3.4.3 曝露量と有効性の関係 164
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 165
2.7.3.6 有効性のまとめ及び考察 165
2.7.3.7 付録 166

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧 15
表 2.7.3-2 治験薬の投与（002試験） 22
表 2.7.3-3 各中間解析の時期、患者数及び判定基準の要約（006試験） 27
表 2.7.3-4 重要な有効性評価項目の要約（MK-3475投与例） 34
表 2.7.3-5 主な組入れ基準（イピリムマブ未治療患者又は既治療患者を対象とした試験） 36
表 2.7.3-6 主な組入れ基準（イピリムマブ抵抗性患者を対象とした試験） 37
表 2.7.3-7 患者の特性（ITT 集団）（002試験） 42
表 2.7.3-8 患者の内訳（ITT 集団）（002試験） 45
表 2.7.3-9 患者の特性（ITT 集団）（006試験） 46
表 2.7.3-10 PD-L1発現別にみた部分集団の重要なベースライン特性の比較（006試験） 49
表 2.7.3-11 BRAF 変異の有無と BRAF 阻害剤投与歴に基づき部分集団に実施した重要なベースライン特性の比較（006試験） 50
表 2.7.3-12 患者の内訳（ITT 集団）（006試験） 52
表 2.7.3-13 悪性黒色腫患者の特性（APaT 集団）（011試験） 53
表 2.7.3-14 患者の特性（APaT 集団）（041試験） 55
表 2.7.3-15 患者の内訳（APaT 集団）（041試験） 57
表 2.7.3-16 OS の解析（ITT 集団）（002試験） 60
表 2.7.3-17 OS の解析（ITT 集団）（006試験） 63
表 2.7.3-18 OS の解析（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験） 65
表 2.7.3-19 4、6、12及び15ヵ月 OS 率（ITT 集団）（006試験） 67
表 2.7.3-20 OS の解析（APaT 集団）（041試験） 68
表 2.7.3-21 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート D（APaT 集団）（001試験） 70
表 2.7.3-22 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B2（APaT 集団）（001試験） 72
表 2.7.3-23 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B1+B2+D（APaT 集団）（001試験） 74
表 2.7.3-24 RECIST 1.1を用いた IRO 評価、irRC を用いた IRO 評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の比較（APaT 集団）－全用法・用量（001試験） 78
表 2.7.3-25 IRO 評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（002試験） 80

Confidential

表 2.7.3-26 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく固定した評価時点の PFS 率（ITT 集団）（002試験） 82
表 2.7.3-27 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験） 85
表 2.7.3-28 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験） 87
表 2.7.3-29 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく経時的な PFS 率（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験） 89
表 2.7.3-30 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく経時的な PFS 率（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験） 89
表 2.7.3-31 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験） 91
表 2.7.3-32 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験） 92
表 2.7.3-33 RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（FAS）（041試験） 95
表 2.7.3-34 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく全用法・用量の ORR の比較 FAS 及び APaT 集団（001試験） 100
表 2.7.3-35 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効の解析（ITT 集団）（006試験） 103
表 2.7.3-36 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約（ITT 集団）（006試験） 103
表 2.7.3-37 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効の解析（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験） 104
表 2.7.3-38 irRC を用いた治験担当医師評価に基づく奏効の解析（ITT 集団）（006試験） 106
表 2.7.3-39 irRC を用いた治験担当医師評価に基づく BOR の要約（ITT 集団）（006試験） 106
表 2.7.3-40 irRC を用いた治験担当医師評価に基づく奏効の解析（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験） 107
表 2.7.3-41 RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく BOR の要約（FAS）（041試験） 110
表 2.7.3-42 奏効が確認された患者の奏効までの期間及び奏効期間の要約（ITT 集団）（006試験） 118
表 2.7.3-43 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効例（最終画像評価で疾患進行が認められなかった患者）の要約（ITT 集団）（006試験） 120
表 2.7.3-44 RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約（FAS）（041試験） 121
表 2.7.3-45 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B1+B2+D

C Confidential

PD-L1評価可能集団（APaT 集団）（001試験） 124
表 2.7.3-46 PD-L1発現別の主要な有効性評価項目の要約 パート B1+B2+D（001試験） 126
表 2.7.3-47 投与群及び PD-L1発現別の ORR、PFS 及び OS の有効性成績（002試験） 128
表 2.7.3-48 PD-L1発現別の重要な有効性評価項目の要約（002試験） 128
表 2.7.3-49 PD-L1発現別の OS の要約（2回目の中間解析）（006試験） 130
表 2.7.3-50 PD-L1発現別の RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の成績の比較（006試験） 131
表 2.7.3-51 PD-L1発現別の RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいた奏効の比較（006試験） 132
表 2.7.3-52 PD-L1発現別の RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の要約（006試験） 133
表 2.7.3-53 PD-L1発現別の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく BOR の要約（FAS）（041試験） 133
表 2.7.3-54 PD-L1発現別の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（FAS）（041試験） 134
表 2.7.3-55 PD-L1発現別の OS の要約（APaT 集団）（041試験） 134
表 2.7.3-56 イピリムマブ未治療患者における BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の主要な有効性評価項目の要約（001試験） 137
表 2.7.3-57 BRAF 変異別の重要な有効性評価項目の要約（002試験） 139
表 2.7.3-58 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の OS の要約（2回目の中間解析）（006試験） 141
表 2.7.3-59 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の成績の比較（006試験） 142
表 2.7.3-60 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の ORR の要約（006試験） 143
表 2.7.3-61 BRAF 変異、BRAF 阻害剤投与歴有無別の RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の要約（006試験） 143
表 2.7.3-62 BRAF 変異別の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく BOR の要約（FAS）（041試験） 144
表 2.7.3-63 BRAF 変異別の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（FAS）（041試験） 144
表 2.7.3-64 BRAF 変異別の OS の要約（APaT 集団）（041試験） 144
表 2.7.3-65 用法・用量による主要有効性評価項目の比較（001試験パート D 及び006試験） 163
表 2.7.3-66 用法・用量による主要有効性評価項目の比較（001試験パート B2及び002試験） 164

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1 試験デザイン（001試験）....16
図 2.7.3-2 パート D、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者（001試験）....17
図 2.7.3-3 パート B2、イピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者（001試験）....18
図 2.7.3-4 パート B1、イピリムマブ既治療及び未治療悪性黒色腫患者（001試験）....19
図 2.7.3-5 パート B3、イピリムマブ未治療及び既治療悪性黒色腫患者（001試験）....20
図 2.7.3-6 試験デザイン（002試験）....21
図 2.7.3-7 OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（002試験）....61
図 2.7.3-8 OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（006試験）....64
図 2.7.3-9 OS の Kaplan-Meier 曲線（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験）....66
図 2.7.3-10 OS の Kaplan-Meier 曲線（APaT 集団）（041試験）....69
図 2.7.3-11 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 パート D（APaT 集団）（001試験）....71
図 2.7.3-12 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 パート B2（APaT 集団）（001試験）....73
図 2.7.3-13 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 パート B1+B2+D（APaT 集団）（001試験）....75
図 2.7.3-14 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線 パート B3（APaT 集団）（001試験）....76
図 2.7.3-15 IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（002試験）....81
図 2.7.3-16 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（002試験）....83
図 2.7.3-17 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験）....86
図 2.7.3-18 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験）....88
図 2.7.3-19 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験）....93
図 2.7.3-20 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（MK-3475群併合、ITT 集団）（006試験）....94
図 2.7.3-21 RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（041試験）....95
図 2.7.3-22 ベースラインからの腫瘍（腫瘍径）の最大変化率のウォーターフォールプロット RECIST 1.1を用いた IRC 評価（10 mg/kg Q2W）（FAS）（006試験）....108

Confidential

図 2.7.3-23 ベースラインからの腫瘍（腫瘍径）の最大変化率のウォーターフォールプロット RECIST 1.1を用いた IRC 評価（10 mg/kg Q3W 群）（FAS）（006試験） 109
図 2.7.3-24 ベースラインからの腫瘍（腫瘍径）の最大変化率のウォーターフォールプロット RECIST 1.1を用いた IRC 評価（イピリムマブ群）（FAS）（006試験） 109
図 2.7.3-25 奏効例を対象に RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 パート D（APaT 集団）（001試験） 112
図 2.7.3-26 奏効例を対象に RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 パート B2（APaT 集団）（001試験） 113
図 2.7.3-27 奏効例を対象に RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 パート B1+B2+D（APaT 集団）（001試験） 115
図 2.7.3-28 奏効例を対象に RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく客観的奏効期間の Kaplan-Meier 曲線 パート B3（APaT 集団）（001試験） 116
図 2.7.3-29 IRO 評価に基づく奏効例の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（006試験） 119
図 2.7.3-30 治験担当医師の評価に基づく奏効例の奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（006試験） 120
図 2.7.3-31 RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく奏効例のスイマープロット（FAS）（041試験） 122
図 2.7.3-32 部分集団因子別の RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR（点推定値及び95%信頼区間）パート B1+B2+B3+D（APaT 集団）（001試験） 146
図 2.7.3-33 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット MK-3475群併合と化学療法群の比較（002試験） 147
図 2.7.3-34 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット（主要な打ち切りの規定）2 mg/kg Q3W 群と化学療法群の比較（002試験） 148
図 2.7.3-35 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット（主要な打ち切りの規定）10 mg/kg Q3W 群と化学療法群の比較（002試験） 149
図 2.7.3-36 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット（主要な打ち切りの規定）MK-3475群併合と化学療法群の比較（002試験） 150
図 2.7.3-37 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット 10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006試験） 151
図 2.7.3-38 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット 10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006試験） 152

C Confidential

図 2.7.3-39 部分集団因子別にみた OS のハザード比のフォレストプロット MK-3475 群併合とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006試験） 153
図 2.7.3-40 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット 10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群の比較（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験） 154
図 2.7.3-41 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット 10 mg/kg Q2W とイピリムマブ群の比較(主要な打ち切りの規定)（ITT 集団）（006試験） 155
図 2.7.3-42 部分集団因子別にみた IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット MK-3475群併合とイピリムマブ群の比較（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006試験） 156
図 2.7.3-43 部分集団因子別にみた RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR のフォレストプロット 10 mg/kg Q3W 群とイピリムマブ群の比較(ITT 集団)（006試験） 157
図 2.7.3-44 部分集団因子別にみた RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR のフォレストプロット 10 mg/kg Q2W 群とイピリムマブ群の比較(ITT 集団)（006試験） 158
図 2.7.3-45 部分集団因子別にみた RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR のフォレストプロット MK-3475群併合とイピリムマブ群の比較（ITT 集団）（006試験） 159
図 2.7.3-46 部分集団因子別の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR のフォレストプロット（FAS）（041試験） 160

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1 IRO 評価に基づく PFS の平均生存期間（Restricted Mean Survival Time：RMST）の要約（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（002試験） 167
付録 2.7.3-2 OS の要約（ITT 集団）（002試験） 168
付録 2.7.3-3 OS の要約 パート B1（APaT 集団）（001試験） 168
付録 2.7.3-4 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B1（APaT 集団）（001試験） 169
付録 2.7.3-5 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002試験） 170
付録 2.7.3-6 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002試験） 170
付録 2.7.3-7 OS の要約 BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002試験） 171
付録 2.7.3-8 OS の要約 BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002試験） 171
付録 2.7.3-9 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002試験） 172
付録 2.7.3-10 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002試験） 173
付録 2.7.3-11 奏効例を対象とした IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 BRAF 変異型の患者（ITT 集団）（002試験） 174
付録 2.7.3-12 奏効例を対象とした IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 BRAF 野生型の患者（ITT 集団）（002試験） 175
付録 2.7.3-13 部分集団別に RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B1+B2+B3+D（APaT 集団）（001試験） 176
付録 2.7.3-14 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B1+B2+D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 179
付録 2.7.3-15 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B1+B2+D PD-L1 発現別（APaT 集団）（001試験） 180
付録 2.7.3-16 OS の要約 パート B1+B2+D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 181
付録 2.7.3-17 奏効例を対象に RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート B1+B2+D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 182
付録 2.7.3-18 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B1+B2+D（PD-L1 解析用検体が安定性許容範囲内であった患者のみ）PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 183
付録 2.7.3-19 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量 パート

Confidential

B1+B2+D（PD-L1解析用検体が安定性許容範囲内であった患者のみ）PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 184
付録 2.7.3-20 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量 パート B1+B2+D PD-L1評価可能有無別（APaT 集団）（001試験） 185
付録 2.7.3-21 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量 パート B1+B2+D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 186
付録 2.7.3-22 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 187
付録 2.7.3-23 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 推定量 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 188
付録 2.7.3-24 主要な有効性評価項目の要約 パート D（イピリムマブ未治療患者）PD-L1 発現別（001試験） 189
付録 2.7.3-25 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 190
付録 2.7.3-26 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 191
付録 2.7.3-27 OS の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 192
付録 2.7.3-28 奏効例を対象にした RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 193
付録 2.7.3-29 主要な有効性評価項目の要約 パート B2 PD-L1発現別（001試験） 194
付録 2.7.3-30 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 195
付録 2.7.3-31 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 196
付録 2.7.3-32 OS の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 197
付録 2.7.3-33 奏効例を対象にした RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験） 198
付録 2.7.3-34 主要な有効性評価項目の要約 パート B2 BRAF 変異別（001試験） 199
付録 2.7.3-35 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001試験） 200
付録 2.7.3-36 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B1+B3+D（イピリムマブ未治療患者）BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験） 201
付録 2.7.3-37 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001試験） 202
付録 2.7.3-38 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B1+B3+D（イピ

C Confidential

リムマブ未治療患者）BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験）.....203
付録 2.7.3-39 OS の要約 パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001試験）.....204
付録 2.7.3-40 OS の要約 パート B1+B3+D（イピリムマブ未治療患者）BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験）.....205
付録 2.7.3-41 奏効例を対象にした RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート B1+B3+D（BRAF 変異型のイピリムマブ未治療患者）BRAF 阻害剤投与歴別（APaT 集団）（001試験）.....206
付録 2.7.3-42 奏効例を対象にした RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート B1+B3+D（イピリムマブ未治療患者）BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験）.....207
付録 2.7.3-43 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....208
付録 2.7.3-44 奏効例を対象にした RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....209
付録 2.7.3-45 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....210
付録 2.7.3-46 OS の要約 パート D PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....211
付録 2.7.3-47 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....212
付録 2.7.3-48 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....213
付録 2.7.3-49 OS の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....214
付録 2.7.3-50 奏効例を対象にした RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート B2 PD-L1発現別（APaT 集団）（001試験）.....215
付録 2.7.3-51 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく BOR の要約 パート B2 BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験）.....216
付録 2.7.3-52 奏効例を対象にした RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく奏効までの期間及び奏効期間の要約 パート B2 BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験）.....217
付録 2.7.3-53 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B2 BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験）.....218
付録 2.7.3-54 OS の要約 パート B2 BRAF 変異別（APaT 集団）（001試験）.....219
付録 2.7.3-55 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約 パート B1（APaT 集団）（001試験）.....220
付録 2.7.3-56 OS の要約 パート B1（APaT 集団）（001試験）.....221
付録 2.7.3-57 評価方法別の PFS の要約（FAS）（041試験）.....222
付録 2.7.3-58 評価方法別の BOR の要約（FAS）（041試験）.....223

Confidential

付録 2.7.3-59 RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づくウォーターフォールプロット（FAS）（全体：皮膚悪性黒色腫患者＋粘膜悪性黒色腫患者）（041試験） 224
付録 2.7.3-60 RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づくスパイダープロット（FAS）（全体：皮膚悪性黒色腫患者＋粘膜悪性黒色腫患者）（041試験） 224

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
APaT	All patients as treated	治験薬を投与されたすべての患者
APS	Allred proportion score	Allred proportion score
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BOR	best overall response	最良総合効果
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GMP	Good Manufacturing Practice	Good Manufacturing Practice
HR	hazard ratio	ハザード比
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IPI	ipilimumab	イピリムマブ
IRC	independent review committee	独立判定委員会
IRO	integrated radiology and oncology (assessment)	放射線学的及び腫瘍学的総合（評価）
irRC	immune-related response criteria	免疫療法のための治療効果判定基準
ITT	intention-to-treat	intention-to-treat
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NA	not available	データなし
NE	non evaluable	評価不能
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
OS 率	overall survival rate	全生存率
PD	progressive disease	疾患進行
PD	pharmacodynamic	薬力学
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS 率	progression-free survival rate	無増悪生存率
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	全身状態の指標
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔投与
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1
RMST	Restricted Mean Survival Time	Restricted Mean Survival Time
RPSFT	rank preserved structural failure time	rank preserved structural failure time
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差

Confidential

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本承認申請では、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）の結果に基づいて、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の悪性黒色腫患者に対する有効性を評価した。

有効性の評価に使用した国内外の臨床試験の一覧を[表 2.7.3-1]に示す。

海外001試験は、MK-3475単独療法の安全性及び有効性を評価するために実施した非盲検試験である。非日本人悪性黒色腫患者は4つのパート（パートB1、B2、B3及びD）に分かれて試験を実施し、安全性プロファイルと有効性を検討した。パートB1では、進行性悪性黒色腫患者（イピリムマブ投与歴を問わない）を3つの用法・用量［2 mg/kg 3週間間隔投与（Q3W）、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg 2週間間隔投与（Q2W）］に割り付けて評価した。パートB2及びDでは、それぞれイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者及びイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者を2つの用法・用量（2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W）に無作為に割り付けて評価した。パートB3では、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者及びイピリムマブ既治療（イピリムマブ抵抗性も含む）の悪性黒色腫患者を10 mg/kg Q2W 又は 10 mg/kg Q3W のいずれかの用法・用量に無作為に割り付けて評価した。

海外002試験は、イピリムマブ及びBRAF阻害剤（以降、MEK阻害剤を含む）（BRAF変異を有する場合）による治療後に疾患進行が認められた進行性悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475の2つの用法・用量（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）と医師が選択した標準化学療法を比較する海外無作為化第Ⅱ相試験であった。002試験の対象集団は、001試験のパートB2と同一になるようデザインした。化学療法群に組み入れられた患者で疾患進行が確認された場合には、12週間経過以降にクロスオーバーし、MK-3475の投与を可能とした。

海外006試験は、MK-3475（10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W）とイピリムマブを比較する海外の無作為化非盲検試験であり、進行性悪性黒色腫患者を対象に行った。

国内011試験では、日本人進行性固形がん患者を対象として、MK-3475単独療法の安全性及び忍容性を評価した。MK-3475 2 mg/kg（投与レベル1）又は10 mg/kg（投与レベル2）を、サイクル1のみ4週間間隔投与（Q4W）、以降はQ2Wで静脈内投与した。探索的目的として、抗腫瘍効果などを評価した。

国内041試験は、日本人進行性悪性黒色腫患者を対象とした、MK-3475 2 mg/kg Q3W の安全性及び有効性について評価した。

C Confidential

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	治験薬投与例数	治療群	有効性主要評価項目	試験状況
評価	海外	KEYNOTE-001（001試験）	I	パートB1：非盲検、非無作為化 パートB2：非盲検、無作為化 パートB3：非盲検、無作為化 パートD：非盲検、無作為化	パートB及びD共通： 進行性悪性黒色腫患者 パートB1：IPI未治療患者及びIPI既治療患者 パートB2：IPI抵抗性患者 パートB3：IPI未治療患者、IPI既治療及びIPI抵抗性患者 パートD：IPI未治療患者	パートB1：合計135例 2 mg/kg Q3W：22例 10 mg/kg Q2W：57例 10 mg/kg Q3W：56例 パートB2：合計173例 2 mg/kg Q3W：89例 10 mg/kg Q3W：84例 パートB3：合計244例 10 mg/kg Q2W：123例 10 mg/kg Q3W：121例 パートD：合計103例 2 mg/kg Q3W：51例 10 mg/kg Q3W：52例	パートB1：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートB2：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W パートB3：10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートD：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	ORR	実施中
評価	海外	KEYNOTE-002（002試験）	II	部分盲検 無作為化 実薬対照3群比較	IPI抵抗性の進行性悪性黒色腫患者	合計528例 2 mg/kg Q3W：178例 10 mg/kg Q3W：179例 化学療法：171例	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W 化学療法（治験担当医師が選択した治療）	OS PFS	実施中
評価	海外	KEYNOTE-006（006試験）	III	非盲検 無作為化 実薬対照3群比較	IPI未治療の進行性悪性黒色腫患者	合計811例 10 mg/kg Q2W：278例 10 mg/kg Q3W：277例 IPI：256例	10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W IPI	OS PFS	実施中
評価	日本	KEYNOTE-011（011試験）	I	パートA：非盲検、非無作為化	パートA：進行性固形がん患者（IPI未治療）	パートA：10例（うち悪性黒色腫患者3例）	パートA：2 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q2W	-	実施中
評価	日本	KEYNOTE-041（041試験）	Ib	非盲検 非無作為化	進行性悪性黒色腫患者（IPI未治療）	42例	2 mg/kg Q3W	ORR	実施中

注：実施中の試験とは、データベースのカットオフ日までに最終来院日を終えていない臨床試験である。
データベースカットオフ日：011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2014年9月3日
IPI：イピリムマブ

C Confidential

2.7.3.1.1 臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1 海外001試験

001試験の全コホート図を[図 2.7.3-1]に示す。

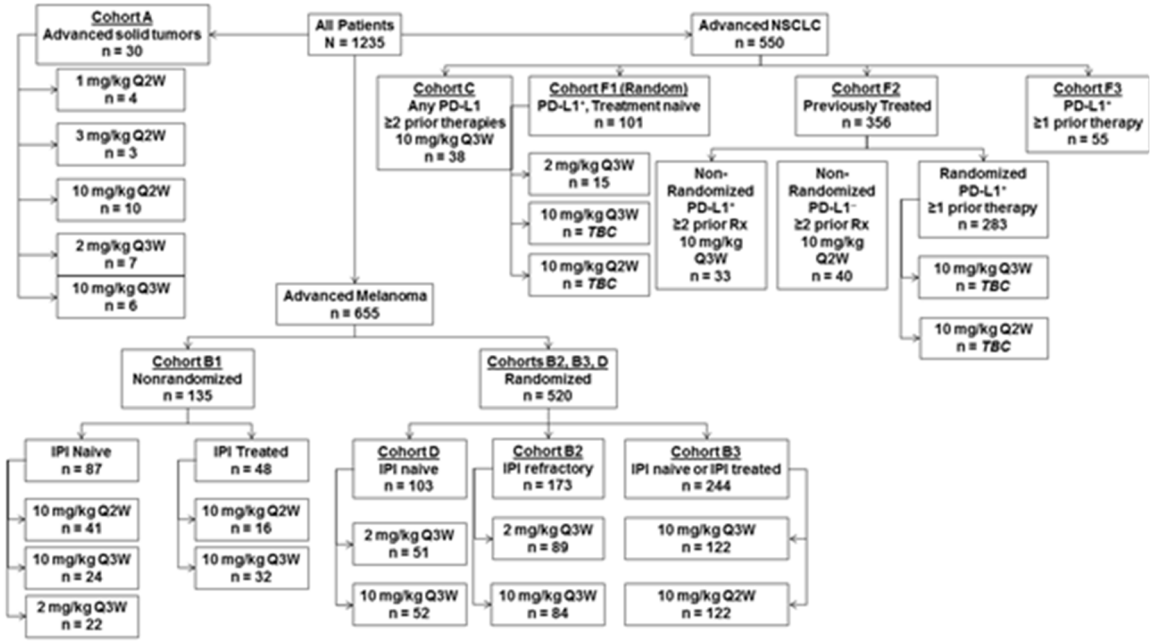


図 2.7.3-1 試験デザイン（001 試験）

001試験は、切除不能又は転移性の悪性黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）又は固形がんの患者を対象とする多施設共同、非盲検、第 I 相試験である。本試験はヒトを対象とした MK-3475の最初の試験であり、当初、標準的な用量漸増試験として開始した。試験の用量漸増パートを001試験パート A と呼ぶ。試験のこのパートで悪性黒色腫患者数例を組み入れたところ、MK-3475治療に対し客観的腫瘍縮小効果が得られたことから、パート B（最終的なパート B1）で悪性黒色腫に対する有効性を評価するべく試験を拡大した。001試験は一連の改訂を経てパート B1、B2、B3及び D という第Ⅱ相試験に相当する4つの拡大コホートの悪性黒色腫の試験を行った。また、001試験では NSCLC に対する MK-3475の効果を評価するため、更にパート C 及び F で試験を拡大している。

進行性悪性黒色腫患者135例（イピリムマブ未治療患者87例と既治療患者48例）からなるパート B1は、追跡期間が最長のコホートである。パート B2では、イピリムマブ抵抗性（BRAF 変異型の場合、BRAF 阻害剤既治療）の173例の悪性黒色腫患者を対象とした。パート D はイピリムマブ未治療患者103例を対象としている。パート B3はパート B2及び D に続く、001試験における3番目の無作為化、用法用量比較コホート（10 mg/kg Q3W 対10 mg/kg Q2W）である。パート B3はイピリムマブ未治療患者、イピリムマブ既治療患者244例からなる。パート B3の患者の約半分はイピリムマブ未治療患者、残りの約半分はイピリムマブ既治療患者である。パート B1、B2、B3及び D では、irRC[資料5.4: 73]を用いて実施医療機関は評価を行い、irRC のガイドラインに従って、治験薬投与継続可否などの患者管理について判断した。irRC のガイドラインは、

C Confidential

一部の悪性黒色腫患者が免疫療法開始後数ヵ月間、一過性の腫瘍フレアを来したのち奏効を示す場合がある点を考慮に入れたものである。

なお、パート C 及びパート F は、NSCLC を対象としたため、本申請資料には含めていない。

データベースカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の001試験各コホートの種類及び患者数を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表 7-2に示す。本申請書に記載する001試験のデータベースカットオフ日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日である。ただし、病期分類 M ステージのデータは例外であり、データベースカットオフ日[redacted]年[redacted]月[redacted]日の情報で更新した。

2.7.3.1.1.1.1 パート D

001試験パート D は、イピリムマブ未治療患者集団を対象に MK-3475の有効性を評価した。BRAF V600変異型で、BRAF 阻害剤既治療患者と未治療患者が存在する。パート D は、MK-3475 2 mg/kg 又は10 mg/kg Q3W で投与することにより、用法・用量を引き続き評価した。パート D の試験デザインを[図 2.7.3-2]に示す。

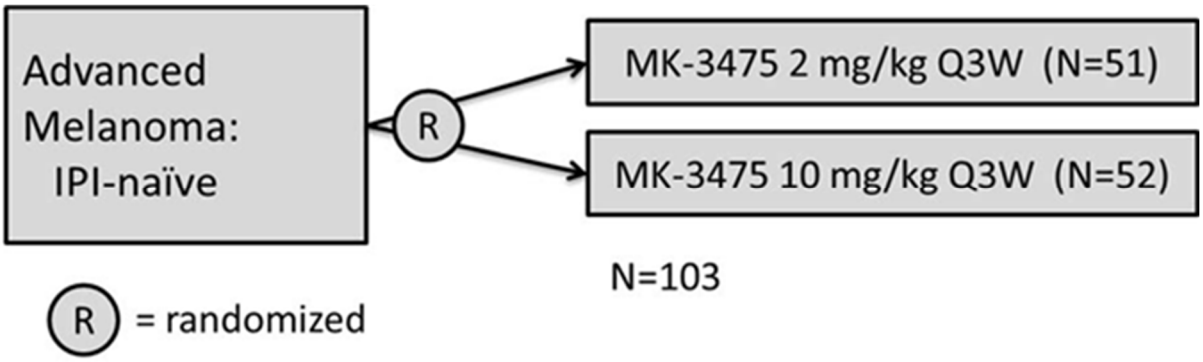


図 2.7.3-2 パート D、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者（001 試験）

治験実施計画書を改訂し、パート D を開始したが、その後は、有効性主要評価項目である奏効率（ORR）の主な評価方法を免疫療法のための治療効果判定基準（irRC）から独立中央判定による固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1（RECIST 1.1）に変更したことを除き、パート D の試験デザインや実施方法に大幅な変更を加えていない。組入れ期間は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までであった。

適格患者を2 mg/kg Q3W 群又は10 mg/kg Q3W 群に1:1の割合で無作為に割り付けた。治験薬投与、疾患評価及び有害事象の対処の内容はパート B2と同じである。試験期間中、定期的に安全性、有効性及び抗 MK-3475抗体のモニタリングを実施した。ベースライン時の初回投与前には、必ず腫瘍を生検の上、バイオマーカー解析を実施した。可能であれば、保存腫瘍組織についても収集した。治験薬投与時又は治験薬の中止後改めて腫瘍生検を実施し、ベースライン時点のバイオマーカーと比較できるようにした。

C Confidential

2.7.3.1.1.1.2 パート B2

001試験パート B2は、イピリムマブ治療後に疾患進行が認められ、BRAF V600E 変異型の場合には BRAF 阻害剤既治療患者を対象に、MK-3475の有効性を評価する試験である。パート B2では、ほかにも2 mg/kg 又は10 mg/kg の Q3W を用いて、MK-3475の用量を比較評価した。パート B2の試験デザインを[図 2.7.3-3]に示す。

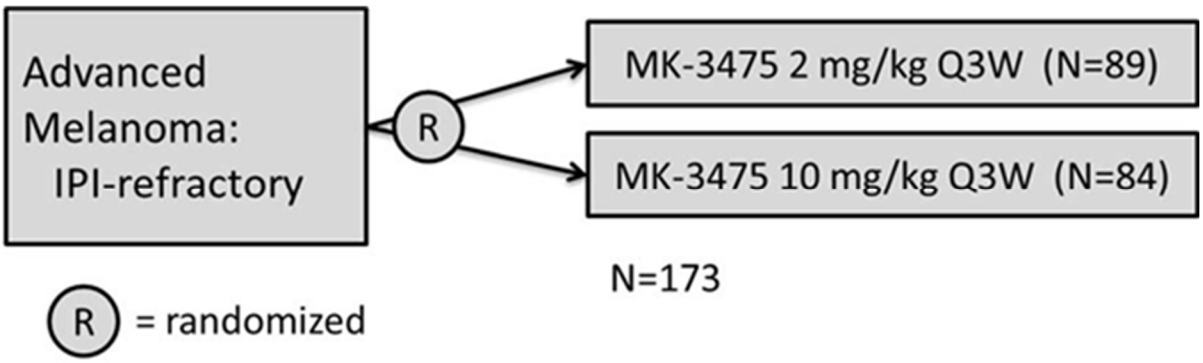


図 2.7.3-3 パート B2、イピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者（001 試験）

パート B2では、適格患者を無作為化し、2 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q3W 群に割り付けた。無作為化は当初2：1と（2 mg/kg Q3W 群を多く）していたが、治験実施計画書を改訂し患者数を増やし、最終的に1：1の割合で無作為化した。12週間ごとに疾患評価を実施し、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで治療を継続した。

治験実施計画書を改訂し、有効性主要評価項目 ORR の主な評価方法を irRC から独立中央判定による RECIST 1.1に変更した。組入れ期間は[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までであった。

奏効評価に関するすべての画像及び客観的臨床データ（皮膚写真、疑わしい病変部の生検報告など）を独立画像判定機関に送付し、第三者である画像診断医及び腫瘍専門医がレトロスペクティブに精査した。RECIST 1.1及び irRC を用いて独立中央判定を実施した。

試験期間中、定期的に安全性、有効性及び抗 MK-3475抗体のモニタリングを実施した。ベースライン時の初回投与前には、必ず腫瘍生検の上バイオマーカー解析を実施した。可能であれば、保存腫瘍組織についても収集した。治験薬投与時又は治験薬の投与中止後改めて腫瘍生検を実施し、ベースライン時点のバイオマーカーと比較できるようにした。

疾患進行前に治験薬の投与を中止した患者については、MK-3475の最終投与後少なくとも6ヵ月間又は疾患進行が認められるまで、可能な限り画像検査による疾患状態のモニタリングを継続した。

2.7.3.1.1.1.3 パート B1

001試験パート B1は、イピリムマブ未治療及びイピリムマブ既治療の進行性悪性黒色腫患者

C Confidential

を対象に、MK-3475の有効性を評価した最初の試験である。パート B1でも、MK-3475の3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg の Q2W 又は Q3W）を評価した。パート B1のデザインを[図 2.7.3-4]に示す。

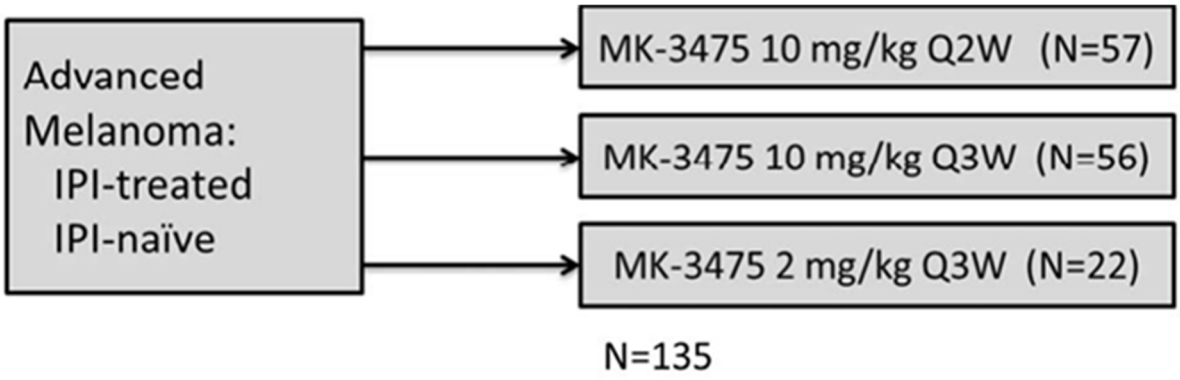


図 2.7.3-4 パート B1、イピリムマブ既治療及び未治療悪性黒色腫患者（001 試験）

パート B1は組入れ期間中に治験実施計画書を2回改訂して、患者数を増やし、イピリムマブ既治療患者を追加して集団を拡大し、更に2 mg/kg Q3W を対象とした。パート B2及び D とは異なり、患者を各投与群に無作為割付けせずに順番に登録した。組入れ期間は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までとした（それぞれ最初に組み入れた患者と最後に組み入れた患者の初回投与実施日）。なお、最初に検討した投与方法が10 mg/kg Q2W であったため、この投与方法の患者は、10 mg/kg Q3W 及び2 mg/kg Q3W の患者より試験期間が長かった。

適格患者は無作為化せずに、2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q2W 群に割り付けた。治験薬投与、疾患評価及び有害事象の対処の内容はパート B2と同じである。試験期間中、定期的に安全性、有効性及び抗 MK-3475抗体のモニタリングを実施した。ベースライン時の初回投与前には、必ず腫瘍を生検の上バイオマーカー解析を実施した。可能であれば、保存腫瘍組織についても収集した。治験薬投与時又は治験薬の投与中止後改めて腫瘍生検を実施し、ベースライン時点のバイオマーカーと比較できるようにした。

2.7.3.1.1.1.4 パート B3

001試験パート B3は、パート B1で蓄積されつつあったデータに基づき、イピリムマブ未治療及び既治療の進行性悪性黒色腫患者を対象に MK-3475の2つの用法・用量（10 mg/kg の Q2W 又は Q3W）を比較した。パート B3の試験デザインを[図 2.7.3-5]に示す。

C Confidential

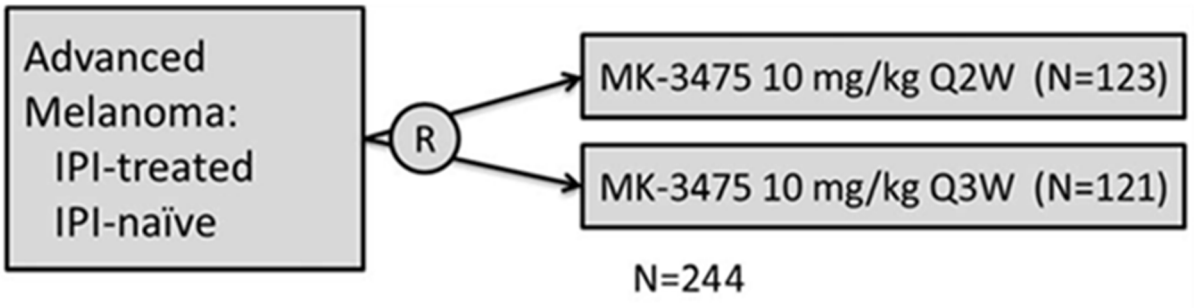


図 2.7.3-5 パート B3、イピリムマブ未治療及び既治療悪性黒色腫患者（001 試験）

パート B3は組入れ期間中に治験実施計画書を1回改訂して、有効性主要評価項目 ORR の評価方法を irRC から RECIST 1.1を用いた独立中央判定による評価に変更し（パート B2、D 及び B3）、Grade 3以上の肺臓炎、過敏症反応、MK-3475に起因する毒性再発の発現後の MK-3475再投与に関するガイドラインを修正した。組入れ期間は[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までとした（それぞれ最初に組み入れた患者と最後に組み入れた患者の初回投与日）。

適格患者を10 mg/kg Q2W 群又は10 mg/kg Q3W 群に無作為割付けし、イピリムマブの投与歴に応じて層別した。治験薬投与、疾患評価及び有害事象の対処の内容はパート B2と同じである。試験期間中、定期的に安全性、有効性及び抗 MK-3475抗体のモニタリングを実施した。ベースライン時の初回投与前には、必ず腫瘍を生検の上バイオマーカー解析を実施した。可能であれば、保存腫瘍組織についても収集した。治験薬投与時又は治験薬の投与中止後改めて腫瘍生検を実施し、ベースライン時点のバイオマーカーと比較できるようにした。

2.7.3.1.1.2 海外002試験

002試験はイピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者を対象に MK-3475（2つの用法・用量）と標準化学療法を比較する第Ⅱ相実薬対照無作為化、一部盲検、3群比較試験である。患者を、MK-3475 2 mg/kg Q3W、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群又は標準化学療法（治験担当医師が選択した療法）のいずれかに1:1:1で無作為に割り付け、一部盲検下で投与した。割付けは、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）、乳酸脱水素酵素（LDH）値及び BRAF 変異により層別した。目標組入れ例数は各群約170例、計510例とした。試験デザインを[図 2.7.3-6]に示す。

患者を1）2 mg/kg Q3W、2）10 mg/kg Q3W、3）標準化学療法の3投与群のうち、いずれかに無作為に割り付けた。標準化学療法の選択肢は、カルボプラチン／パクリタキセル併用療法、カルボプラチン単独療法、パクリタキセル単独療法、ダカルバジン、テモゾロミド静脈内投与又はテモゾロミド経口投与であった。

免疫療法でよく報告されている「腫瘍フレア」や「pseudo-progression」による不適切な投与中止を最小限に抑えるため、MK-3475群では、約4週間後の評価で疾患進行が確定するまで、患者への治験薬投与を継続できることとした。

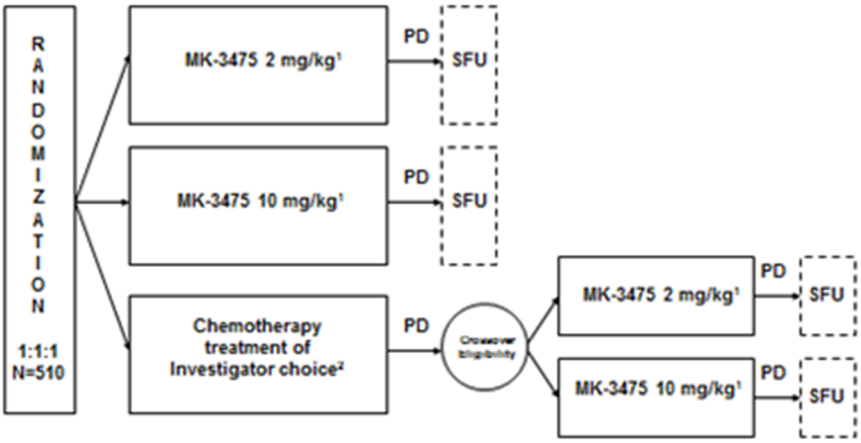
治験薬の投与方法を[表 2.7.3-2]に示す。化学療法群で疾患進行が認められた患者に対しては、

C Confidential

12週目から MK-3475にクロスオーバーできることとした。治験依頼者が許可した場合には、クロスオーバーした患者に対して10週目から MK-3475投与開始可とした。クロスオーバーを行う前に、必ず中央画像判定で疾患進行を確認することとした。

治験実施計画書に従って治験薬を投与した患者数に関する情報、及び化学療法の投与方法を変更した根拠については[資料5.3.5.1.1: P002V01]に記載した。カルボプラチン単独療法（1回目の治験実施計画書改訂で選択肢から外した）については、患者数が化学療法群の10%に満たなかったために部分集団解析は行わなかった。最初の患者の無作為割付け日は2012年11月30日、最後の患者の無作為割付け日は2013年11月13日であった。

2回目の中間解析のデータベースカットオフ日は2014年5月12日であった。すべての患者を組み入れ、270件以上の無増悪生存期間（PFS）のイベントが確認された時点に2回目の中間解析を実施する予定であった。2回目の中間解析時点で、240例の4ヵ月以上の追跡及び約210件の死亡があると予想された。組入れの進捗が早かったこと、死亡イベントが想定より少なかったことから、210件の死亡に伴い、2回目の中間解析を行うこととした。実際は220件の死亡発生時に本解析を行い、放射線学的及び腫瘍学的総合（IRO）評価に基づく PFS のイベントの実際の数は410件であった。



[1] 治験担当医師、患者及び治験依頼者に対して MK-3475の用量の割付けを盲検化する。
[2] 選択肢：静脈内投与－カルボプラチン／パクリタキセル併用、パクリタキセル単独、ダカルバジン；経口投与－テモゾロミド
PD=疾患進行
SFU＝生存の追跡調査
クロスオーバーについては、中央画像判定で疾患進行が確認された場合、12週目以降に許容する。

図 2.7.3-6 試験デザイン（002 試験）

C Confidential

表 2.7.3-2 治験薬の投与（002 試験）

薬剤	用量／含量	投与回数	投与経路	投与方法／投与期間	使用目的
MK-3475群					
MK-3475	2 mg/kg	3週間間隔	点滴静注	各サイクルの1日目	被験薬
MK-3475	10 mg/kg	3週間間隔	点滴静注	各サイクルの1日目	被験薬
化学療法群（選択肢）					
カルボプラチン＋パクリタキセル[1]	サイクル1～4 カルボプラチン：AUC 6 ＋ パクリタキセル： 225 mg/m^2	3週間間隔	点滴静注	各サイクルの1日目	実薬対照薬
	サイクル5～10 （強制減量） カルボプラチン：AUC 5 ＋ パクリタキセル： 175 mg/m^2	3週間間隔	点滴静注	各サイクルの1日目	実薬対照薬
パクリタキセル	175 mg/m^2	3週間間隔	点滴静注	各サイクルの1日目	実薬対照薬
ダカルバジン	1000 mg/m^2/日	3週間間隔	点滴静注	各サイクルの1日目	実薬対照薬
テモゾロミド	200 mg/m^2/日	28日間隔	経口	1～5日目：1日1回、5日間	実薬対照薬

[1] サイクル4終了時までに減量しなかった場合は、サイクル5に両薬剤を強制的に減量した。サイクル1から4までに減量した場合は、サイクル5に減量する必要はなかった。毒性の程度によっては更に減量した。パクリタキセル／カルボプラチン併用療法は、サイクル10終了後に治験担当医師の判断によって中止できることとした。
疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、選択された化学療法を継続できることとした。
選択された化学療法の毒性による減量は、実施医療機関の基準及び添付文書に従って行われた。
AUC＝濃度-時間曲線下面積

2.7.3.1.1.2.1 評価項目

本試験では PFS と全生存期間（OS）の2つの主要評価項目を設定した。全体の第一種の過誤確率を2.5%（片側）に厳密に制御し、MK-3475の2用法・用量のいずれかにおける、PFS 又は OS のいずれかでの優越性をもって、本試験の成功とした。

主要評価の PFS は、無作為割付け時点から疾患進行（RECIST 1.1を用いた IRO による評価に基づく）が最初に認められた時点又は死亡（死因によらない）のいずれか早い時点までの期間とした。打ち切りの規定については、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]に示した。

RECIST 1.1で規定する疾患進行直後の評価で安定（SD）以上に判定され、かつ治験薬投与を継続している患者の場合、最初の RECIST 1.1で規定する疾患進行をイベントとみなさず感度分析を実施することとした（治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]）。補足解析として、RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の解析を実施した。

OS は、無作為割付け時点から死亡（死因によらない）までの期間とした。最終解析時までに

C Confidential

死亡が確認されていない患者の場合、最終追跡調査日で打ち切りとした。

副次的評価項目として、ORR、奏効期間、安全性及び忍容性などを設定した。ORR は、奏効［完全奏効（CR）又は PR］が認められた患者の割合とした。奏効が確認された患者の場合、奏効として最良総合効果（BOR）が認められた時点から画像評価で疾患進行が確認された時点又は死亡までを奏効期間とした。疾患進行又は死亡が確認されなかった場合の奏効期間は、疾患進行が認められていない期間の最終評価時点で打ち切りとした。

2.7.3.1.1.2.2 有効性の評価方法

スクリーニング時に放射線学的な画像評価を行った後、規定より早く画像検査が臨床上必要となった場合を除き、12週目（±7日）に最初の放射線学的な画像評価を行った。試験期間を通して、ベースライン時に用いた撮像方法［コンピュータ断層撮影法（CT）又は核磁気共鳴画像法（MRI)］を用いることとした。

12週目又は初回の画像評価において RECIST 1.1に従い疾患進行が確認された場合、4～6週間以降に再度画像評価を実施し疾患進行が確定するまで、MK-3475の投与を継続してもよいこととした（irRC 様の方法)。再度実施した画像評価において、RECIST 1.1に従い（疾患進行が認められた前回の画像評価と比べ) SD 以上が確認された場合、MK-3475の投与を継続可能としたが、再度実施した画像評価において、疾患進行が認められた前回の画像評価と比べ疾患進行が認められた場合は、MK-3475の投与を中止することとした。

12週目時点で疾患進行が明らかにされた場合、治験薬を継続するには、患者が以下の基準を満たしている必要があった。

- 疾患進行の症状・徴候（臨床検査値の悪化を含む）がないこと
- ECOG PS が低下していないこと
- 別の医学的介入を緊急に必要とする急速な疾患進行や重要な解剖学的部位に進行性腫瘍（脊髄圧迫等）がないこと

2.7.3.1.1.2.2.1 独立放射線学的判定

独立中央読影手順の詳細については、002試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]に示した。独立画像読影医及び腫瘍医に、治療群の情報は提供されなかった。

2.7.3.1.1.2.2.1.1 放射線学的評価

少なくとも1回以上の画像評価を行った無作為割付けされたすべての患者について、独立中央画像評価を実施した。画像及び放射線治療歴（病変選択のため）を、RECIST 1.1を用いて2名の独立画像読影医が評価した。疾患進行日、奏効日又は BOR について、両読影医の評価に相違がある場合、追加の独立判定者が評価を選択し、選択された評価結果が、治験依頼者及び腫瘍医に提出された。

両読影医の評価に相違がない場合、評価結果が、治験依頼者及び腫瘍医に提出された。

C Confidential

2.7.3.1.1.2.2.1.2 腫瘍学的評価

独立中央画像評価の後、独立腫瘍学的評価を行った。以下のデータから、独立腫瘍医は、独立放射線学的評価及び臨床データを統合し、最終的に疾患進行を評価した。

化学療法群の患者がクロスオーバーを行う前に、必ず本判定を行い、疾患進行を確認することとした。

- 画像及び最終的な放射線学的評価結果
- 患者背景、利用可能な医学的画像又は写真などの臨床データ

2.7.3.1.1.2.3 中間解析

治験実施計画書の統計解析計画[資料5.3.5.1.1: P002V01]に基づき、2回目の中間解析において、有意水準0.25%で各 MK-3475の用量について解析を行った。計370件の死亡発生時に、更に有意水準2.0%で OS を評価する。PFS 又は OS のいずれかにおいて統計的に有意であった場合、本試験の成功とした。主要な有効性評価対象集団は intention-to-treat（ITT）集団とした。

すべての患者を組み入れ、270件以上の PFS のイベントが確認された時点に2回目の中間解析を実施する予定であった。2回目の中間解析時点で、240例の4ヵ月以上の追跡及び約210件の死亡があると予想された。最後の患者の無作為割付日は2013年11月（想定では[redacted]年[redacted]月）であった。組入れ速度が速かったこと、死亡イベントが想定より少なかったことから、210件の死亡に伴い、2回目の中間解析を行うこととした。210件の死亡に基づき設定した、2回目の中間解析のデータベースカットオフ日は2014年5月12日であった。

2.7.3.1.1.3 海外006試験

006試験は、イピリムマブ未治療の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475（2つの用法・用量）とイピリムマブの安全性及び有効性を比較する第Ⅲ相実薬対照無作為化、非盲検、3群比較試験である。

MK-3475 10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W 又はイピリムマブ群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。割付けは、治療ライン、プログラム細胞死-1リガンド（PD-L1）発現及び ECOG PS により層別した。患者の組入れ予定数は約645例であり、OS の最終解析時点の MK-3475の2群及びイピリムマブ群の OS の目標イベント数435件に基づいた。本試験の主要評価項目を PFS 及び OS とした。最初の患者の無作為割付け実施日は2013年9月18日、最終患者の無作為割付け実施日は2014年3月3日であった。

2回目の中間解析のカットオフ日（2015年3月3日）時点では、イピリムマブから MK-3475へのクロスオーバーを不可としていたが、2回目の中間解析実施後、試験結果が明らかとなり、データモニタリング委員会（DMC）より、イピリムマブ群で疾患進行がみられた患者に MK-3475を投与するよう勧告を受けた。

2.7.3.1.1.3.1 評価項目

本試験では PFS と OS の2つの主要評価項目を設定した。全体の第一種の過誤確率を2.5%（片

側）に厳密に制御し、MK-3475の2つの用法・用量のいずれかにおける、2つの主要評価項目（PFS及びOS）のいずれかでの優越性をもって、本試験の成功とした。

主要評価のPFSは、無作為割付け時点から疾患進行（RECIST 1.1を用いたIRO評価に基づく）が最初に認められた時点又は死亡（死因によらない）のいずれか早い時点までの期間とした。打ち切りの規定については、治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]に示した。主要なPFSの解析はRECIST 1.1を用いたIRO評価に基づいて行った。irRCを用いた治験担当医師の評価、又はRECIST 1.1を用いた独立判定委員会（IRC）による評価に基づき、PFSの補足解析を行うこととした。

OSは、無作為割付け時点から死亡（死因によらない）までの期間とした。最終解析時までに死亡が確認されていない患者の場合、最終追跡調査日で打ち切りとした。

副次的評価項目として、ORR、奏効期間、安全性及び忍容性などを設定した。ORRは、CR又はPRが認められた患者の割合とした。

奏効（CR又はPR）が確認された場合、奏効としてBORが認められた時点から画像評価で疾患進行が確認された時点までを奏効期間とした。疾患進行が確認されなかった場合の奏効期間は、疾患進行が認められていない期間の最終評価時点で打ち切りとした。

2.7.3.1.1.3.2 有効性の評価方法

スクリーニング時に放射線学的な画像評価を行った後、規定より早く画像検査が臨床上必要となった場合を除き、12週目（±7日）に最初の放射線学的な画像評価を行った。試験期間を通して、ベースライン時に用いた撮像方法（CT又はMRI）を用いることとした。

画像評価からCR又はPRが確認できた場合は、4週間以上間隔を置いて再度画像評価を実施し、RECIST 1.1及びirRCの推奨事項に従い確定を実施した。これ以降は、次回の画像評価実施時から6週間ごとの規定の画像評価に戻した。

画像評価より疾患進行が確認された場合は、irRCの推奨事項に記載されているとおり、治験担当医師の判断で、治験薬投与を継続、又は疾患進行の確定のため約4週間以降に再度画像評価を実施するまで中断した。12週目時点で腫瘍量の増加が認められ、以下の全項目に該当した場合には、irRCガイドラインに従い、ベースラインの二方向積和を12週目の数値に置き換えて次回の奏効評価に用いた。

1) 増加が認められたのは予定されていた初回評価時点（12週目±7日）の許容期間内である
2) 二方向積和が（ベースラインから）最大である
3) 評価不能（NE）な指標病変がなく、治験薬を継続中である

臨床的に不安定と考えられる患者又は生検で新たに転移性病変が確認された患者には、確定のために再度画像評価を実施しなくてもよいとした。確定は、全身状態、臨床症状、臨床検査データなど患者の病状全体から臨床的に判断した。

腫瘍評価時点で疾患進行が明らかになった場合、治験薬を継続するには、最低でも患者が以下の基準を満たしている必要があった。

C Confidential

- 疾患進行の症状・徴候（臨床検査値の悪化を含む）がないこと
- ECOG PS が低下していないこと
- 別の医学的介入を緊急に必要とする急速な疾患進行や重要な解剖学的部位に進行性腫瘍（脊髄圧迫等）がないこと

2.7.3.1.1.3.2.1 独立放射線学的判定

独立中央読影手順の詳細については、006試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]に示した。独立画像読影医及び腫瘍医には治療群の情報は提供されなかった。

2.7.3.1.1.3.2.1.1 放射線学的評価

少なくとも1回以上の画像評価が行われ、無作為割付けされたすべての患者について、独立中央画像評価を実施した。画像及び放射線治療歴（病変選択のため）を、RECIST 1.1を用いて2名の独立画像読影医が評価した。疾患進行日、奏効日又は BOR について、両読影医の評価に相違があった場合、追加の独立判定者が評価を選択し、選択された評価結果が、治験依頼者及び腫瘍医に提出された。

両読影医の評価に相違がなかった場合、評価結果が、治験依頼者及び腫瘍医に提出された。

2.7.3.1.1.3.2.1.2 腫瘍学的評価

独立中央画像評価の後、独立腫瘍学的評価を行った。以下のデータから、独立腫瘍医は、独立放射線学的評価及び臨床データを統合し、最終的に疾患進行を評価した。

- 画像及び最終的な放射線学的評価結果
- 患者背景、利用可能な医学的画像又は写真などの臨床データ

2.7.3.1.1.3.3 中間解析

治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]に記載したとおり、006試験の統計解析計画には、試験データの2回の中間解析及び最終解析に関する規定が盛り込まれている。1回目の中間解析のデータベースカットオフ日を2014年9月3日とした。OS の結果については2回目の中間解析のデータに基づくが、他の全有効性データは1回目の中間解析に基づくものである。

非盲検の統計担当者が、カットオフ日2014年9月3日のデータを用いて1回目の中間解析を実施した。1回目の中間解析の主要目的は、有意水準片側0.002で MK-3475群のいずれかがイピリムマブ群に比べ、PFS において優越性を示すかどうかを評価することにあった。1回目の中間解析は、全体の第一種の過誤の確率に対する影響が無視できるほど小さくなるように、有意水準片側0.00002で OS を評価し、2回目及び最終の解析にαを多く保持するようにした。

2回目の中間解析で得られた OS の初期データは、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータベース固定時のものである。データベースカットオフ日は2015年3月3日（追跡期間12ヵ月以上）である。2回目の中間解析のデータベース固定では、OS に関するデータクリーニングを優先した。この2回の中間解析の概要を[表 2.7.3-3]に示す。

C Confidential

2013年9月18日から2014年3月3日の間に組み入れられた計834例の患者を無作為化した。この患者数は目標組入れ数である645例を29%上回ったが、これは、実施医療機関に組入れ期間の終了予定日を告知したところ、期間終了時に組入れが集中したためである。目標組入れ数に到達した時点で、多数の患者がスクリーニング期にあり、組入れを止めることができなかった。無作為化した834例のうち811例［治験薬を投与されたすべての患者（APaT）集団］が治験薬投与を開始した。

DMC が1回目の中間解析の結果を検討したところ、PFS がイピリムマブに比べて MK-3475で統計的に有意で臨床的に意味のある延長が示され、2つの主要評価項目の基準のうち1つを満たしていることが確認された。この時点で、DMC は計画どおり試験を継続するほか、米国の規制当局に申請するため、社内の試験チームの代表者に対して盲検解除するよう勧告した。

DMC が2回目の中間解析の結果を検討したところ、MK-3475ではイピリムマブに比べ、OS において統計的に有意で臨床的に意味のある延長が示され、2つの主要評価項目の基準を満たしていることが確認された。MK-3475の2群とも OS の解析結果が事前に規定した有意水準0.005で統計的に有意であった。このことから、DMC は2回目の中間解析の結果をもって OS の最終解析とし、早期に試験を中止して試験データを盲検解除し、OS については追跡を継続するほか、臨床的に妥当であればイピリムマブ群の患者に対し MK-3475を投与する、すなわちクロスオーバーを許容するよう勧告した。

表 2.7.3-3 各中間解析の時期、患者数及び判定基準の要約（006 試験）

	1回目の中間解析 （PFS の主要解析）	2回目の中間解析
評価項目	PFS 及び OS	PFS 及び OS
時期	全例の追跡期間が6ヵ月を経過し、投与群3群を通じて PFS のイベントが約260件に到達した時点	追跡期間が9ヵ月以上で死亡数が約290例に達した時点。ただし、死亡数が290例に達するまでに12ヵ月以上を要した場合には、追跡期間を12ヵ月以上として解析を実施する。
主要解析の対象となる患者数	3群通じて PFS のイベントが約260件、死亡が約235例	3群通じて PFS のイベントが約440～485件、死亡が約290例
無効による早期中止[1]	MK-3475両群の PFS が以下に示した有効性の境界値の基準に適合せず、かつ OS の改善が1ヵ月未満（得られた HR が0.91673超）	NA
有効性による早期中止	MK-3475両群の OS の（片側）P 値が0.002%未満又は MK-3475の1群の P 値が0.001%未満（それぞれ、得られた HR が 0.5223未満又は0.5095未満、OS の改善の中央値が10.1ヵ月超又は10.6ヵ月超に相当する[3,4]）	MK-3475両群の OS の（片側）P 値が0.5%未満又は MK-3475の1群の P 値が0.25%未満（それぞれ、得られた HR が0.6947未満又は0.6724未満、OS の改善の中央値が4.8ヵ月超又は5.4ヵ月超に相当する[3,4]）
1回目の中間解析の有効性の限界値（PFS の主要解析）	MK-3475の1群以上の PFS の（片側）P 値が0.2%未満（得られた HR が 0.6511、PFS の改善の中央値が1.6ヵ月超に相当する[2]）	NA

[1] 試験を中止するかどうかを決定するため、データを評価する（詳細は DMC に規定）。
[2] イピリムマブ群の PFS の中央値を3ヵ月と仮定している。括弧内に示した有効性の境界値は概算値である。
[3] イピリムマブ群の生存期間の中央値を11ヵ月と仮定している。括弧内に示した有効性の境界値は概算値である。
[4] 2回目の中間解析及び最終解析のいずれについても OS の解析には Hochberg step-up 法を用いる。解析実施前に MK-3475両群が試験を中止していなければ、この2群の重みを等しくする。

C Confidential

2.7.3.1.1.4 国内011試験

日本人患者を対象とし、進行性固形がん患者に対する MK-3475単独療法、進行性 NSCLC 患者に対する MK-3475及びシスプラチン／ペメトレキセド又はカルボプラチン／パクリタキセルとの併用療法を評価する非無作為化、多施設共同、非盲検、第 I 相試験である。

パート A（単独療法、3+3デザイン）では、進行性固形がん患者に2 mg/kg Q2W（投与レベル1）又は10 mg/kg Q2W（投与レベル2）を用量漸増で投与した。

有効性評価として、irRC 及び RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR を算出し、探索的に評価した。

2.7.3.1.1.5 国内041試験

日本人の進行性悪性黒色腫患者を対象に MK-3475 2 mg/kg Q3W の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果を評価する非盲検、非無作為化、多施設共同後期第 I 相試験である。疾患進行、許容できない毒性発現、最長2年間の投与期間終了などの中止基準を満たさない限り、MK-3475の投与を継続した。約35例を本治験に組み入れ、MK-3475 2 mg/kg（Q3W）を投与した際の安全性及び有効性について評価することとした。粘膜悪性黒色腫の患者は組入れ可能としたが、粘膜悪性黒色腫の患者が全体の20%を超えないように調整（7例まで）することとした。

有効性の主要評価項目は、皮膚悪性黒色腫患者に MK-3475を投与した際の RECIST 1.1を用いた中央判定機関による評価（IRC 評価）に基づく ORR とした。副次目的は、皮膚悪性黒色腫患者に MK-3475を投与した際の RECIST 1.1に基づく奏効期間及び PFS、irRC に基づく ORR、奏効期間及び PFS、並びに OS とした。ORR の定義は、試験中のいずれかの時点で RECIST 1.1の基準で奏効（CR 又は PR）が認められた患者の割合である。

ORR 及び PFS の解析対象を FAS（最大の解析対象集団）、OS の解析対象を APaT 集団とした。

2.7.3.1.1.5.1 独立放射線学的判定

MK-3475を1回以上投与され、必要なベースラインデータがあるすべての患者について、独立中央画像評価を実施した。画像を、RECIST 1.1を用いて2名の独立画像読影医が評価した。疾患進行日、奏効日又は BOR について、両読影医の評価に相違がある場合、追加の独立判定者が評価を選択し、選択された評価結果が、治験依頼者に提出された。両読影医の評価に相違がない場合、評価結果が、治験依頼者に提出された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

各臨床試験における有効性の成績の比較を[表 2.7.3-4]に示す。

2.7.3.2.1 海外001試験

2.7.3.2.1.1 パート D

非日本人のイピリムマブ未治療の患者集団での MK-3475の有効性に関する001試験パート D

C Confidential

の悪性黒色腫患者103例の成績は検証試験である006試験を裏付けるものであった。パート D のイピリムマブ未治療の患者に MK-3475を投与した際の有効性の成績は、006試験の成績と類似していた。イピリムマブ未治療患者の MK-3475の APaT 集団における ORR は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ33.3%及び34.6%であった。パート D の奏効期間の中央値はいずれの群も未到達であり、本解析時点で奏効例の82.4%（2 mg/kg Q3W 群）及び72.2%（10 mg/kg Q3W 群）が持続中である。PFS の中央値（2 mg/kg Q3W 群：5.5ヵ月、10 mg/kg Q3W 群：4.2ヵ月）及び6ヵ月無増悪生存率（PFS 率）（2 mg/kg Q3W 群：49.5%、10 mg/kg Q3W 群：41.4%）は006試験と同程度であった。12ヵ月 PFS 率は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ38.9%及び28.7%であった。パート D における PFS の Kaplan-Meier 曲線は、006試験の MK-3475群で認められた Kaplan-Meier 曲線と類似しており、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者が、持続的に MK-3475による臨床的な効果を得られることが示された。OS についても、従来の化学療法に比べ優れていると考えられ、パート D のいずれの用法・用量も OS の中央値が未到達であった。他の有効性評価項目と同様に、OS にも用法・用量群間で有意差はなかった（P=0.507）。12ヵ月全生存率（OS 率）も2群間で同程度であり、2 mg/kg Q3W 群で72.0%、10 mg/kg Q3W 群で63.5%であった。

001試験パート D の有効性データは、強力な抗腫瘍効果を裏付けた。両試験から得られたデータは、イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者における MK-3475の有効性を示す。パート D での ORR 34.0%は006試験の MK-3475両群で認められた成績と同程度である。

以上、001試験パート D の最新の解析結果から、進行性悪性黒色腫患者103例における MK-3475の有効性プロファイルが良好であることが示された。奏効期間、PFS 及び OS のデータの解析結果は、イピリムマブ未治療患者を対象とした第Ⅲ相検証試験である006試験を裏付けるものであった。

2.7.3.2.1.2 パート B2

001試験のイピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者における MK-3475の成績は、同じ患者集団を対象とした検証試験である002試験を裏付けるものであった。001試験パート B2のデータは、その対象集団が002試験の対象集団と類似しているため、特に重要である。パート B2のイピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者に対する有効性成績は、002試験の成績と類似していた。パート B2のイピリムマブ抵抗性患者の APaT 集団における ORR は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群においてそれぞれ24.7%及び25.0%であった。パート B2（追跡期間の中央値：約15ヵ月）は002試験（追跡期間の中央値：約10ヵ月）よりも追跡期間が長かった。パート B2の奏効期間の中央値はいずれの群も未到達であり、本解析時点で奏効例の86.4%（2 mg/kg Q3W 群）及び90.5%（10 mg/kg Q3W 群）が持続中であった。さらに、PFS の中央値（2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ4.9及び3.2ヵ月）及び6ヵ月 PFS 率（2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ43.1%及び34.9%）は概して002試験と同程度である。パート B2は両群の最小追跡期間が1年を超え、PFS の Kaplan-Meier 曲線は長く平坦となっている。12ヵ月 PFS 率は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ34.0%及び29.9%であった。パート B2の PFS の Kaplan-Meier 曲線は

C Confidential

002試験の MK-3475群で認められた Kaplan-Meier 曲線と類似しており、これらはイピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者に対する MK-3475の臨床的な効果の持続性を強く裏付けるものであった。

OS の中央値は2 mg/kg Q3W 群では未到達だが、10 mg/kg Q3W 群では18.3ヵ月であり、中央値時点の患者数は4例と少なかった。他の有効性評価項目と同様に、OS にも群間で有意差はなかった（P=0.920）。12ヵ月 OS 率も2群間で同程度であり、2 mg/kg Q3W 群で59.6%、10 mg/kg Q3W 群で61.5%であった。

2.7.3.2.1.3 パート B1+B3

001試験パート B1及び B3の有効性データから、進行性悪性黒色腫患者における強力な抗腫瘍効果が更に裏付けられた。これらのコホートには、イピリムマブ未治療患者とイピリムマブ抵抗性患者の両方が含まれていた。

パート B1は最初のコホートであるため追跡期間が最も長く、MK-3475の効果の持続性に関して信頼性の高い考察が可能である。本解析時点で追跡期間の中央値が18ヵ月以上であり、奏効持続期間の中央値は未到達で奏効例の62.7%で奏効が持続していた。パート B1では、12ヵ月 PFS 率は40.9%、PFS の中央値は7.2ヵ月であった[付録 2.7.3-55]。パート B1の OS の中央値は未到達で、18ヵ月 OS 率は72.5%であった[付録 2.7.3-56]。

パート B3は、MK-3475投与を受けた進行性悪性黒色腫患者から得られたもう1つの大規模データ（244例）であり、総じて、すべての有効性評価項目に関して、パート B1、B2及び D と一致している。イピリムマブ未治療患者とイピリムマブ既治療患者の双方を組み入れたパート B3では、10 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q2W 群で ORR の有意差は認められず、それぞれ27.3%及び33.3%（P=0.3041）であった（[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-8）。本試験の両群で奏効は持続し、これまでの MK-3475試験のすべての結果と一致した[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]。6ヵ月 PFS 率にも有意差はなく、10 mg/kg Q3W 群で39.6%、10 mg/kg Q2W 群で45.3%であった[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]。OS のデータについては追跡期間が十分ではないが、2つの用法・用量で有意差はなかった（HR=0.89、P=0.612）[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]。

2.7.3.2.2 海外002試験

非日本人のイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者を対象とした002試験の結果では、MK-3475を治験担当医師が選択した化学療法と比較した際の、有効性所見が得られた。2回目の中間解析時、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群のいずれも事前に定めた PFS の奏効基準を満たしており、化学療法と比較したときのハザード比は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ0.57及び0.50であった。このハザード比から、MK-3475はイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者の PFS を化学療法のほぼ2倍に延長することが示唆された。しかしながら、IRO 評価による PFS の中央値は3つの群で同程度で、化学療法群で2.7ヵ月、MK-3475両群で2.9ヵ月であり、規定された初回画像評価（12週目）までの期間にほぼ一致する。PFS の中央値から、イピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者の半数以上に、12週目の初回画像評価までに疾患進行が認められることが示唆される。PFS の Kaplan-Meier 曲線は約3ヵ月の中央値以降に分岐する。Kaplan-Meier 曲線は

C Confidential

その後更に大幅に分岐し、6ヵ月 PFS 率は、MK-3475投与群では34.3%（2 mg/kg Q3W）及び37.7%（10 mg/kg Q3W）となり、これに対し化学療法群では15.6%であった。MK-3475に無作為に割り付けられた患者の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、12ヵ月 PFS 率が21.6%（2 mg/kg Q3W）及び24.1%（10 mg/kg Q3W）で、平坦となり、MK-3475の投与による PFS への治療効果が1年以上持続することが示唆された。これに対し、化学療法群の12ヵ月 PFS 率は3.6%であり、化学療法により1年以上効果が得られる患者は少数であることが示唆された。

002試験では、患者の48.0%が化学療法から MK-3475にクロスオーバーし、これにより化学療法群の成績が改善した可能性がある。これに関し、002試験の化学療法群の OS の中央値は11.6ヵ月であり、この患者集団で推定される OS より大幅に延長している。002試験の患者数は、化学療法群の OS を6ヵ月間と推定して算出されたが、この推定値は、002試験の化学療法群からは、進行性悪性黒色腫の化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、fotemustine、カルボプラチン）又はインターロイキン-2（IL-2）による治療歴のある患者を対象に、イピリムマブ（単独投与及び gp100と併用）と gp100ワクチンを比較したイピリムマブの第Ⅲ相試験における gp100投与患者と同様の結果が得られるという推定のもとで決定された。gp100単独療法群の OS の中央値は6.4ヵ月と報告された[資料5.4: 74]。48.0%のクロスオーバー率にもかかわらず、化学療法群と比較して、MK-3475群において OS の延長傾向がみられた（化学療法群に対するハザード比は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ0.88及び0.78）。95%信頼区間の上限値は1.22（2 mg/kg Q3W 群）及び1.08（10 mg/kg Q3W 群）であった。2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の有効性及び安全性評価項目の成績は同程度であったため、MK-3475の2群を併合し、主要な有効性評価項目についての探索的解析を実施した。MK-3475の2群を併合したとき、化学療法に対する MK-3475のハザード比は0.83、95%信頼区間の上限値は1.10であった。002試験の MK-3475についての、中間の OS の解析結果は、001試験パート B2のイピリムマブ抵抗性患者集団で認められた結果と同程度であった。6ヵ月 OS 率は002試験の2 mg/kg Q3W 群で72.4%、10 mg/kg Q3W 群で75.9%（MK-3475の2群併合で74.2%）であったのに対し、001試験パート B2（治験総括報告書第1版[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]）の6ヵ月 OS 率は2 mg/kg Q3W 群で78.8%、10 mg/kg Q3W 群で78.7%であった。002試験では、12ヵ月時点の患者数が各群で20例未満であるため、12ヵ月 OS 率は現時点では判断が困難であり、同じ理由で、002試験の全群で OS の中央値の解釈には注意を要する。

MK-3475は有効性の副次的評価項目である ORR で化学療法よりも優れていた。002試験の ITT 集団の IRO 評価に基づいた MK-3475の ORR は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ21.2%及び25.4%であった。化学療法群の ORR は4.5%であったが、これは化学療法の予測範囲の下限に相当する。

002試験の PFS、OS、ORR 及び奏効期間の解析から、2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W に有効性の大きな差はないことが示され、これは001試験のパート B2、B3及び D の同じ3つの用法・用量の無作為化比較の結果とも一致する。

C Confidential

2.7.3.2.3 海外006試験

非日本人のイピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者において、イピリムマブと比べ、以下に詳述するように有効性において優れていることが示された。疾患進行リスクは MK-3475の両群とも42%低下し、死亡リスクも31%～37%低下した。

MK-3475の2群間（10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q3W 群）で有効性に有意な差はなかった。本試験では用量が増えることによる影響が認められなかったが、これは、001試験の3つの無作為化コホート（B2、B3及び D）及び002試験で MK-3475を2 mg/kg Q3W から10 mg/kg Q2W までの用法・用量で投与し、用法・用量の違いが影響しなかったという結果と一致する。

2回目の中間解析での OS の成績が、事前に規定した有効性の境界値（有意水準0.005、Hochberg step-up 法）を超えていたため、DMC の勧告に従い、本試験の有効性の部分を早期中止し、盲検を解除した。安全性の評価及び生存の追跡調査は規定した最終解析時まで継続する予定である。最終解析は、すべての患者の追跡調査期間が21ヵ月に到達した時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）又は死亡例数が435例に到達した時点のいずれか早い時点に実施することになっていた。OS 及び PFS についての主要評価項目を達成したことが、治験担当医師へ通知され、MK-3475が承認されている国では通常診療での処方、承認されていない国では Expanded Access Program によって、イピリムマブ群の患者においても MK-3475を投与可能となった。

MK-3475はイピリムマブと比較して、悪性黒色腫患者の OS を有意に改善し、2回目の中間解析の結果は統計的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった。2回目の中間解析のデータベースカットオフ時点では、いずれの投与群でも OS の中央値に到達していない。総じて、MK-3475投与患者の12ヵ月 OS 率はイピリムマブ投与患者より約10%～15%高かった（10 mg/kg Q2W 群：74.1%、10 mg/kg Q3W 群：68.4%、イピリムマブ群：58.2%）。注目すべき点として、イピリムマブ投与患者の12ヵ月 OS 率（58.2%）はイピリムマブの第Ⅲ相試験で報告された成績を上回っていた。例えば、イピリムマブ+ダカルバジン併用投与とダカルバジン単独投与を比較する第Ⅲ相試験では、イピリムマブ+ダカルバジン併用投与の OS の中央値が11.2ヵ月、12ヵ月 OS 率が47.3%であった[資料5.4: 44]。

PFS の中央値は、10 mg/kg Q2W 群が5.5ヵ月、10 mg/kg Q3W 群が4.1ヵ月、イピリムマブ群が2.8ヵ月であった。PFS の曲線は初回評価（12週目）までに分岐し始め、それ以降分岐が広がった。6ヵ月 PFS 率は、10 mg/kg Q2W 群47.3%、10 mg/kg Q3W 群46.4%、イピリムマブ群26.5%であった。

MK-3475はイピリムマブと比較して、RECIST 1.1を用いた IRO 評価による ORR が著しく高かった。MK-3475はイピリムマブと比べ、約3倍の ORR が得られ、この差は統計的に有意であった。RECIST 1.1を用いた IRO 評価による ORR は、10 mg/kg Q2W 群が33.7%、10 mg/kg Q3W 群が32.9%であったのに対し、イピリムマブ群では11.9%であった。奏効はすべての投与群で持続する傾向にあり、データベースカットオフ時点で奏効が持続していた割合は MK-3475群併合が93.0%、イピリムマブ群が87.8%であった。

PD-L1陰性の悪性黒色腫患者の OS を除き、すべての部分集団における MK-3475の2つの群で

C Confidential

PFS 及び OS のハザード比は同程度であった。PD-L1陰性の悪性黒色腫患者においても、PFS 及び ORR については、MK-3475がイピリムマブより優れていた。

BRAF 変異型及び野生型の悪性黒色腫患者における有効性成績は同程度であり、BRAF 変異や BRAF 阻害剤による投与歴を問わず、イピリムマブに比べ MK-3475が治療効果をもたらすことが明らかにされた。BRAF 変異型の BRAF 阻害剤未治療患者集団は他の患者集団より ORR が高かった。

結論として、006試験の全結果から、MK-3475は悪性黒色腫患者の OS、PFS 及び ORR をイピリムマブより有意に改善し、2回目の中間解析時の OS の成績は統計的に有意かつ臨床的に意味があることが示された。

2.7.3.2.4 国内011試験

日本人固形がん患者を対象とした011試験では、2 mg/kg Q2W（1例）又は10 mg/kg Q2W（2例）で投与された日本人の悪性黒色腫患者の3例中1例（10 mg/kg Q2W）で、RECIST 1.1を用いた治験担当医師の RECIST 1.1に基づく PR が認められた。奏効までの期間は7週、奏効期間は12週であった。irRC に基づく奏効も示し、データカットオフ時点で投与を継続しており、irRC に基づく奏効は持続していた。

2.7.3.2.5 国内041試験

主要解析対象集団である FAS の皮膚悪性黒色腫患者に対して2 mg/kg Q3W を投与した際の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づいた ORR は24.1%（7/29例、95%CI：10.3～43.5）であり、95%信頼区間の下限が ORR の閾値10%を上回っていた。また、探索的に評価した粘膜悪性黒色腫患者に対しても、8例中2例（25.0%、95%CI：3.2～65.1）に奏効が認められており、粘膜悪性黒色腫も含めた日本人の悪性黒色腫患者全体での ORR は、24.3%（9/37例、95%CI：11.8～41.2）であった。2例（5.4%）において CR が認められた。日本人のイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者に対して有効性が確認された。

奏効期間の中央値は未到達、奏効までの期間の中央値は12.3週であった。Kaplan-Meier 法で推定した、RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づいた PFS の中央値は3.9ヵ月であり、6ヵ月 PFS 率は40.5%であった。APaT 集団の6ヵ月 OS 率は90.2%、12ヵ月 OS 率は77.5%であった。OS の中央値はデータベースロック日時点で未到達であった。

いずれについても、イピリムマブ未治療患者を対象とした海外001試験パート D 及び006試験と比べ、大きな差は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.3-4 重要な有効性評価項目の要約（MK-3475 投与例）

	イピリムマブ未治療患者					イピリムマブ抵抗性患者			
	日本人	非日本人							
	041試験[3]	001試験パート D[3]		006試験[3]		001試験パート B2[3]		002試験[3]	
用法・用量	2 mg/kg Q3W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q3W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W
患者数	42	51	52	279	277	89	84	180	181
BOR 解析（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）[1]									
ORR（95%CI）	24.3 (11.8, 41.2)	33.3 (20.8, 47.9)	34.6 (22.0, 49.1)	33.7 (28.2, 39.6)	32.9 (27.4, 38.7)	24.7 (16.2, 35.0)	25.0 (16.2, 35.6)	21.1 (15.4, 27.8)	25.4 (19.2, 32.4)
奏効期間[2]									
中央値（週）	未到達 (17 - 37+)	未到達 (7+ - 60+)	未到達 (6+ - 61+)	35.9 (6+ - 36)	未到達 (6+ - 35+)	未到達 (12+ - 62+)	未到達 (12+ - 62+)	未到達 (6+ - 50+)	未到達 (5+ - 48+)
奏効持続割合（%）（奏効例中）	77.8	82.4	72.2	88.3	95.6	86.4	90.5	86.8	80.4
奏効までの期間 中央値（週）（範囲）	12 (12-24)	12 (11-39)	12 (11-37)	12 (5-30)	12 (5-36)	12 (11-37)	12 (7-48)	13 (12-30)	15 (12-30)
PFS（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）[1]									
中央値（月）（95%CI）	3.9 (2.8, 7.0)	5.5 (2.8, 14.0)	4.2 (2.8, 9.9)	5.5 (3.4, 6.9)	4.1 (2.9, 6.9)	4.9 (2.8, 8.3)	3.2 (2.8, 5.5)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)
6ヵ月 PFS 率（%）	40.5	49.5	41.4	47.3	46.4	43.1	34.9	34.3	37.7
12ヵ月 PFS 率（%）	未到達	38.9	28.7	19.0	14.9	34.0	29.9	21.6	24.1
OS									
中央値（月）（95%CI）	未到達 (., .)	未到達 (14.0, .)	未到達 (9.5, .)	未到達 (., .)	未到達 (., .)	未到達 (10.9, .)	18.3 (11.4, .)	11.4 (10.2, .)	12.5 (9.7, .)
6ヵ月 OS 率（%）	90.2	80.0	76.9	84.8	87.3	79.3	77.0	72.4	75.9
12ヵ月 OS 率（%）	77.5	72.0	63.5	74.1	68.4	59.6	61.5	--	--

[1]041試験については、RECIST 1.1を用いた、腫瘍学的総合評価を実施しない IRC 評価に基づく
[2]奏効までの期間及び奏効期間の解析は、CR 又は PR が確認された BOR を有する患者のみに基づく
[3] 041試験の ORR 及び PFS は FAS、041試験のその他の項目は APaT 集団、001試験は APaT 集団、002試験及び006試験は ITT 集団
041試験のデータカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
001試験のデータカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
002試験のデータカットオフ日：2014年5月12日
006試験のデータカットオフ日：2014年9月3日、ただし、OS のデータのカットオフ日は2015年3月3日

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

C Confidential

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

各試験の主な組入れ基準を[表 2.7.3-5]及び[表 2.7.3-6]に示す。海外試験では、イピリムマブの投与歴により患者を選択した。それぞれの主な定義を下記に示す。001試験に関しては、治験実施計画書第9版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]を用いて引用した。

イピリムマブ既治療の定義

- 前治療のイピリムマブによる副作用（免疫関連の副作用など）が回復しており、治験薬投与開始前4週間以内にこれらに対する治療を行っていない。
- イピリムマブの初回投与から12週間以上経過し、最終投与から6週間を経過している。
- イピリムマブによる重度の免疫関連の副作用の既往がない［有害事象共通用語規準（CTCAE） Grade 4又は4週間超の治療を要する Grade3の事象］。
- イピリムマブの投与後に明らかな疾患進行が認められた。

イピリムマブ抵抗性の定義

- イピリムマブの投与（3 mg/kg Q3W）を2回以上受けた。
- irRC を用いた治験担当医師の判断に基づき、イピリムマブ投与後に疾患進行が確定された。
- イピリムマブの最終投与後24週間以内に疾患進行が認められた。イピリムマブを再投与された患者及びイピリムマブによる維持療法を受けた患者の場合であっても、イピリムマブの最終投与後24週間以内に疾患進行が認められたのであれば、本試験への組入れ可とした。
- イピリムマブが試験組入れ前の最後の治療薬である必要はなく、他の薬剤も許容した。

Confidential

表 2.7.3-5 主な組入れ基準（イピリムマブ未治療患者又は既治療患者を対象とした試験）

	国内後期第Ⅰ相試験	海外第Ⅲ相試験	海外第Ⅰ相試験		
	041試験	006試験	001試験パートD	001試験パートB1	001試験パートB3
対象	日本人	非日本人			
	局所治療が適応とならない切除不能（ステージⅢ）又は転移性の病変を有する悪性黒色腫患者（ブドウ膜又は眼内悪性黒色腫は除く）		局所治療が適応とならない局所進行性又は転移性の病変を有する悪性黒色腫患者		
	RECIST 1.1に基づく測定可能病変を1つ以上有する患者		irRC に基づく測定可能病変を1つ以上有する患者		
	ECOG PS が0～1で臓器機能が十分な患者				
治療歴	イピリムマブ未治療患者			イピリムマブ未治療患者及び既治療患者	
	悪性黒色腫に対する前治療が2レジメン以内（術前術後の補助療法を除く）の患者	悪性黒色腫に対する前治療が1レジメン以内（術前術後の補助療法を除く）の患者	悪性黒色腫に対する前治療が2レジメン以内の患者	悪性黒色腫に対する前治療が、イピリムマブ未治療の場合は2レジメン以内	

Confidential

表 2.7.3-6 主な組入れ基準（イピリムマブ抵抗性患者を対象とした試験）

	海外第Ⅱ相試験	海外第Ⅰ相試験
	002試験	001試験パートB2
対象	非日本人	
	局所治療が適応とならない切除不能（ステージⅢ）又は転移性の病変を有する悪性黒色腫患者（ブドウ膜悪性黒色腫は除く）	局所治療が適応とならない局所進行性又は転移性の病変を有する悪性黒色腫患者
	RECIST 1.1に基づく測定可能病変を1つ以上有する患者	irRC に基づく測定可能病変を1つ以上有する患者
	ECOG PS が0～1で臓器機能が十分な患者	
治療歴	イピリムマブ抵抗性患者	
	BRAF V600変異の有無が判明しており、変異型の場合は、ベムラフェニブ、dabrafenib 又は他の承認済の BRAF 阻害剤既治療患者	

C Confidential

2.7.3.3.1.1 海外001試験

2.7.3.3.1.1.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

各悪性黒色腫群の APaT 集団について、性別、年齢、人種、民族、ECOG PS、病期分類、BRAF 変異、脳転移の有無、これまでの治療回数、ベースライン時の腫瘍サイズ及びベースライン時の LDH 値を001試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]に示す。

2.7.3.3.1.1.1.1 パート D

パート D で2つの用法・用量のうちいずれかの投与を受けたイピリムマブ未治療患者は103例であり、うち2 mg/kg Q3W が51例、10 mg/kg Q3W が52例であった。パート D では、男性患者が61.2%で65歳以上の患者が35.9%であった。4例を除く全例が白人（アジア人3例及びアフリカ系アメリカ人1例）であった。ECOG PS1以下を組み入れ、84.5%の患者が ECOG PS0であった。

疾患特性

患者の大半（93.2%）に脳転移の既往はなく、BRAF V600変異型の患者は35.0%であった。パート D の患者はベースライン時点の腫瘍サイズが大きく、ベースライン時点で LDH 高値が認められた患者は35.0%、M1c の患者は71.8%であった。ベースライン時点の腫瘍サイズの中央値は、本コホートで84 mm であり、パート B2の患者集団よりも小さかった。

治療歴

これまでに受けたがんに対する治療の種類を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表10-21に示す。全例の20.4%に免疫療法（イピリムマブ以外）、20.4%に化学療法、18.4%に BRAF 阻害剤の治療歴があった。2 mg/kg Q3W 群（64.7%）で10 mg/kg Q3W 群（51.9%）よりも既治療患者の割合が高かったことを除けば、治療歴は投与群間で同程度であった。

試験登録前に BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ、dabrafenib 又は trametinib）の投与歴がある患者は計19例（18.4%）であった。全体で、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群のそれぞれ23例（45.1%）及び29例（55.8%）の悪性黒色腫患者に全身治療歴がなかった。

2.7.3.3.1.1.1.2 パート B2

パート B2では、イピリムマブ抵抗性患者173例を2コホートのいずれかに無作為に割り付け、2 mg/kg Q3W を89例、10 mg/kg Q3W を84例に投与した。パート B2 では、男性患者が60.1%で65歳以上の患者が35.8%であった。5例を除く全例が白人（アジア人3例、アフリカ系アメリカ人1例及び混血が1例）であった。ECOG PS1以下を組み入れ、66.5%の患者が ECOG PS0であった。

疾患特性

患者の大半（91.3%）に脳転移の既往はなく、BRAF V600変異型の患者は17.3%であった。パート B2の患者はベースライン時点の腫瘍サイズが大きく、LDH 高値の患者は42.2%、M1c の患者は81.5%であった。さらに、ベースライン時点の腫瘍サイズの中央値は、本コホートで132 mm

C Confidential

であり、パート D のイピリムマブ未治療の患者集団よりも大きかった。

治療歴

2レジメン以上の全身療法歴がある患者は72.8%（126/173例）であった。これまでに受けた癌治療の種類を表10-19[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]に示す。31.8%に免疫療法（イピリムマブ以外）、46.8%に化学療法、21.4%がその他薬剤（未分類）による治療歴があった。BRAF 阻害剤既治療の患者は19.7%であった。10 mg/kg Q3W コホートで BRAF 阻害剤既治療患者の割合が高かった（23.8%に対し、2 mg/kg Q3W では15.7%）ことを除けば、治療歴は投与群間でほぼ同様であった。

2.7.3.3.1.1.1.3 パート B1

パート B1に組み入れ、3つの用法・用量のうちいずれかで投与を受けた135例（イピリムマブ未治療患者及びイピリムマブ既治療患者）の要約を表10-16 [資料5.3.5.2.1.2: P001V02] に示す。このうち22例は2 mg/kg Q3W 、56例は10 mg/kg Q3W 及び57例は10 mg/kg Q2W の投与を受けた。女性より男性が多く、10 mg/kg Q3W を除き65歳未満が多かった。10 mg/kg Q2W の投与受けた患者で、ECOG PS が0の割合が最も高かった（80.7%）。

2.7.3.3.1.1.1.4 パート B3

パート B3 に組み入れ、2つの用法・用量のうちいずれかで投与を受けた244例（イピリムマブ未治療患者及びイピリムマブ既治療患者）の要約を表10-22 [資料5.3.5.2.1.2: P001V02] に示す。このうち121例は10 mg/kg Q3W 、123例は10 mg/kg Q2W の投与を受けた。 パート B3では、患者の65.2%が男性であり、39.8%が65歳以上であった。8例を除く全例が白人であった（アフリカ系アメリカ人3例、アジア人2例、アメリカインディアン／アラスカ先住民、混血、ハワイ先住民／その他の太平洋諸島人が各1例））。ECOG PS1以下を組み入れ、59.0%の患者が ECOG PS0であった。

疾患特性

パート B3 では、ほぼ4分の1の患者（24.2%）が BRAF V600変異型であった。パート B3 の患者はベースライン時点の腫瘍サイズが大きく、ベースライン時点で LDH 高値が認められた患者は41.4%、M1c の患者は80.3%であった。さらに、91.0%の患者に脳転移の既往がなく、244例中93例（38.1%）に2レジメン以上の全身治療歴があった。本集団のベースライン時点の腫瘍サイズの中央値は109 mm であった。

治療歴

パート B3 の患者集団のがんに対する前治療の種類を表10-23[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]に示す。イピリムマブ未治療患者が123例、イピリムマブ既治療患者が121例であった。全例の25.0%に免疫療法、27.5%に化学療法、18.0%に BRAF 阻害剤の治療歴があった。10 mg/kg Q3W 群の

C Confidential

方が BRAF 阻害剤既治療患者の割合が高かった（22.3%及び13.8%）ことを除けば、治療歴は投与群間でほぼ同様であった。全体で59例（24.2%）に BRAF 変異型の悪性黒色腫が認められ、44例（18.0%）に BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ、dabrafenib 又は trametinib など）の治療歴があった。

2.7.3.3.1.1.2 BOR 解析の試験対象集団

この試験のパート B1、B2、B3及び D の悪性黒色腫患者（655例）を本申請資料に示す中間解析の対象とする。この解析の対象に含めた安全性及び有効性に関わる事象のデータベースカットオフ日を[redacted]年[redacted]月[redacted]日とした。表10-10及び表10-11[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]に本解析の試験対象集団を示す。すべてのコホートの患者における、BOR についての解析の詳細情報は治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]に示す。

001試験パート B 及び D は irRC を用いて患者を管理し、irRC を用いた治験担当医師評価に基づく ORR 及び irRC を用いた IRO 評価に基づく ORR を、RECIST 1.1評価を用いた IRO 評価に基づく ORR と比較して提示する。

主な解析方法は、FAS（独立中央判定によりベースライン時点で1つ以上測定可能病変が認められた患者と定義される）に対して実施することと事前に規定した。APaT 集団に対して実施した同じ解析についても、治験実施計画書に規定する主要評価項目に関する重要な解析であることから、本項に記載する。

FAS では、ベースライン時点で測定可能病変が確認された患者のみを含むため、FAS での ORR の解析は、IRO 評価による BOR の正確で臨床的に意味のある推定値となる。ベースライン時点で独立中央判定により測定可能病変が確認されなかった患者は、IRO 評価による PR が得られず、CR、疾患進行であるか若しくは SD に相当する non-CR/non-PD（CR 又は疾患進行いずれでもない）のいずれかに評価される。PR が得られない患者を対象とする APaT 集団では IRO 評価による ORR が低くなると予測される。APaT 集団における BOR の解析結果を FAS の BOR 解析の結果に続き提示する。治験担当医師の評価により全例にベースライン時点で測定可能病変があることが確認されているため、APaT 集団は治験担当医師の評価に基づく FAS でもある。

全進行性悪性黒色腫患者（B1+B2 +B3 +D）655例中584例に、IRO 評価でベースライン時点に測定可能病変が認められた。

2.7.3.3.1.1.3 患者の内訳

患者の内訳を、001試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]に示す。

2.7.3.3.1.1.3.1 パート D

イピリムマブ未治療患者を対象としたパート D の内訳を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表10-5に示す。パート D の103例中33例（32.0%）が、治験薬投与を継続しているため、「不明」（患者の状態の内訳が報告されていない）となっている。全体で18例（17.5%）が有害事象（疾患進行も含んでいる）により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止の理由の半数

C Confidential

以上は疾患進行であり、70例中47例（67.1%）であった。治験薬投与中止の例数は用法・用量間で同程度であり、2 mg/kg Q3W 群で51例中34例（66.7%）、10 mg/kg Q3W 群で52例中36例（69.2%）であった。

2.7.3.3.1.1.3.2 パート B2

イピリムマブ抵抗性患者を対象としたパート B2の内訳を表10-3 [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]に示す。パート B2の173例中56例（32.4%）が、治験薬投与を継続しているため、「不明」（患者の状態の内訳が報告されていない）となっている。全体で34例（19.7%）が有害事象（疾患進行も含む）により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止の理由の半数以上は疾患進行であり、117例中66例（56.4%）であった。治験薬投与中止の例数は用法・用量間で同程度であり、疾患進行により治験薬投与を中止したのは2 mg/kg Q3W 群で89例中38例（42.7%）、10 mg/kg Q3W 群で84例中28例（33.3%）であった。

2.7.3.3.1.1.3.3 パート B1

パート B1の内訳は治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表10-1に示す。

2.7.3.3.1.1.3.4 パート B3

パート B3の患者（イピリムマブ未治療患者及び既治療患者）の内訳を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表10-7に示す。パート B3 の244例中90例（36.9%）が、治験薬投与を継続しているため、「不明」（患者の状態の内訳が報告されていない）となっている。全体で46例（18.9%）が有害事象（疾患進行も含む）により治験薬投与を中止した。治験薬投与中止の理由の半数以上は疾患進行であり、154例中84例（54.5%）であった。治験薬投与の中止例数は用法・用量間で同程度であった（MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で63.6%、10 mg/kg Q2W 群で62.6%）。このうち10 mg/kg Q3W 群の121例中24例（19.8%）、10 mg/kg Q2W 群の123例中22例（17.9%）が有害事象により治験薬投与を中止した。

2.7.3.3.1.2 海外002試験

2.7.3.3.1.2.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

002試験に無作為割付けされた540例は、多くの治療歴を有するイピリムマブ抵抗性（必要な場合は BRAF 阻害剤既治療）進行性悪性黒色腫患者集団であった。以下の[表 2.7.3-7]に示すとおり、患者の特性は3つの投与群間で大きな偏りはなかった。

C Confidential

表 2.7.3-7 患者の特性（ITT 集団）（002 試験）

	化学療法群		2 mg/kg Q3W 群		10 mg/kg Q3W 群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	179		180		181		540	
性別								
男性	114	(63.7)	104	(57.8)	109	(60.2)	327	(60.6)
女性	65	(36.3)	76	(42.2)	72	(39.8)	213	(39.4)
年齢								
65歳未満	98	(54.7)	102	(56.7)	106	(58.6)	306	(56.7)
65歳以上	81	(45.3)	78	(43.3)	75	(41.4)	234	(43.3)
平均	60.5		59.5		60.1		60.1	
SD	12.7		14.9		13.3		13.6	
中央値	63.0		62.0		60.0		61.5	
範囲	27～87		15～87		27～89		15～89	
人種								
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)
アジア人	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)	5	(0.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
データなし	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
白人	172	(96.1)	176	(97.8)	179	(98.9)	527	(97.6)
民族								
ヒスパニック系又はラテン系	7	(3.9)	7	(3.9)	4	(2.2)	18	(3.3)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	169	(94.4)	165	(91.7)	174	(96.1)	508	(94.1)
報告なし	2	(1.1)	5	(2.8)	3	(1.7)	10	(1.9)
不明	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)	4	(0.7)
ECOG PS								
0	99	(55.3)	98	(54.4)	98	(54.1)	295	(54.6)
1	80	(44.7)	80	(44.4)	83	(45.9)	243	(45.0)
データなし	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.4)
遠隔転移の有無								
M0	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(0.7)
M1a	15	(8.4)	9	(5.0)	13	(7.2)	37	(6.9)
M1b	15	(8.4)	22	(12.2)	17	(9.4)	54	(10.0)
M1c	147	(82.1)	148	(82.2)	150	(82.9)	445	(82.4)
BRAF 変異								
変異型	41	(22.9)	44	(24.4)	40	(22.1)	125	(23.1)

C Confidential

表 2.7.3-7 患者の特性（ITT 集団）（002 試験）（続き）

	化学療法群		2 mg/kg Q3W 群		10 mg/kg Q3W 群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BRAF 変異								
野生型	138	(77.1)	136	(75.6)	141	(77.9)	415	(76.9)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）								
データがある患者数	165		165		163		493	
平均	126.1		121.9		122.6		123.5	
SD	96.6		89.2		99.6		95.1	
中央値	102.0		95.0		101.0		99.0	
範囲	11～568		10～428		12～560		10～568	
ベースライン時の LDH 値								
正常	107	(59.8)	99	(55.0)	105	(58.0)	311	(57.6)
高値	68	(38.0)	77	(42.8)	73	(40.3)	218	(40.4)
不明	3	(1.7)	2	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.9)
欠測	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.7)	6	(1.1)
前治療のライン数‡								
0	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
1	47	(26.3)	40	(22.2)	56	(30.9)	143	(26.5)
2	78	(43.6)	79	(43.9)	66	(36.5)	223	(41.3)
3	32	(17.9)	32	(17.8)	34	(18.8)	98	(18.1)
4	12	(6.7)	12	(6.7)	18	(9.9)	42	(7.8)
5以上	10	(5.6)	16	(8.9)	7	(3.9)	33	(6.1)
全身療法歴－化学療法								
あり	86	(48.0)	90	(50.0)	84	(46.4)	260	(48.1)
なし	93	(52.0)	90	(50.0)	97	(53.6)	280	(51.9)
全身療法歴－IL-2								
あり	12	(6.7)	21	(11.7)	16	(8.8)	49	(9.1)
なし	167	(93.3)	159	(88.3)	165	(91.2)	491	(90.9)
全身療法歴－免疫療法（イピリムマブ及び IL-2を除く）								
あり	23	(12.8)	25	(13.9)	18	(9.9)	66	(12.2)
なし	156	(87.2)	155	(86.1)	163	(90.1)	474	(87.8)
全身療法歴－BRAF 阻害剤								
あり	43	(24.0)	46	(25.6)	45	(24.9)	134	(24.8)
なし	136	(76.0)	134	(74.4)	136	(75.1)	406	(75.2)
全身療法歴－その他								
あり	17	(9.5)	16	(8.9)	17	(9.4)	50	(9.3)
なし	162	(90.5)	164	(91.1)	164	(90.6)	490	(90.7)

C Confidential

表 2.7.3-7 患者の特性（ITT 集団）（002 試験）（続き）

	化学療法群		2 mg/kg Q3W 群		10 mg/kg Q3W 群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PD-L1発現								
PD-L1陽性	98	(54.7)	98	(54.4)	95	(52.5)	291	(53.9)
PD-L1陰性	37	(20.7)	47	(26.1)	46	(25.4)	130	(24.1)
不明	44	(24.6)	35	(19.4)	40	(22.1)	119	(22.0)

‡前治療の数が0の場合、術後／術前補助療法のみを受けたことを指す。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data source：［資料5.3.5.1.1: P002V01］

注記：治験担当医師の判定では、全540例に測定可能病変があった。ただし本表には、540例中493例の IRC 評価によるベースライン時の腫瘍サイズを提示した。

PD-L1陽性、PD-L1陰性及び PD-L1発現不明の各部分集団におけるベースライン特性に関して、それぞれ[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表 10-10、表10-11及び表10-12に示した。本試験に組み入れられた540例のうち、データベースカットオフ時点で PD-L1発現が判明していた患者は421例、不明であった患者は119例であった。PD-L1発現が不明であった患者数は3投与群間でバランスが取れていた（2 mg/kg Q3W 群35例、10 mg/kg Q3W 群40例、化学療法群44例）（[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表10-12）。PD-L1発現が不明であった主な理由は、「投与前の腫瘍生検試料がなかった、輸送中に紛失した、又は検査機関の過失（64例）」、「メラニン色素過剰のため生検試料が評価不能であった（21例）」、「生検試料内の腫瘍量が不十分であった、又は生存可能な悪性黒色腫組織がなかった（34例）」であった。

PD-L1陽性部分集団のベースライン特性は3投与群間で概して同等であった。しかし、PD-L1陰性部分集団では、BRAF 変異の有無とベースライン時の LDH 値が3投与群間でバランスが取れておらず、BRAF 変異型の患者の割合は2 mg/kg Q3W 群（36.2%）が化学療法群（18.9%）より高かった。同様に、LDH 高値の患者の割合は2 mg/kg Q3W 群（42.6%）と10 mg/kg Q3W 群（50.0%）が化学療法群（24.3%）より高かった。BRAF 変異型と LDH 高値はいずれも予後不良因子であるため、この2つのベースライン因子のアンバランスが PD-L1陰性部分集団の有効性成績と交絡していた可能性がある[資料5.3.5.1.1: P002V01]。PD-L1発現不明の部分集団でも BRAF 変異の有無にアンバランスがみられ、2 mg/kg Q3W 群では11.4%と低かったのに対し、化学療法群では27.3%、10 mg/kg Q3W 群では27.5%であった。

無作為割付け時に BRAF 野生型と報告された1例が、無作為割付け後に BRAF V600E 変異型と確認されたが BRAF 阻害剤の投与歴がなかったため、治験実施計画書違反とされた。また、BRAF V600K 変異型の悪性黒色腫の1例が治験実施計画書初版に従って組み入れられた。初版では、BRAF V600E 悪性黒色腫の患者に対してベムラフェニブの投与歴があることのみを選択基準としていた。

患者の報告による併用薬の薬剤カテゴリー別要約は[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.5.1項、表14-104に示した。

C Confidential

2.7.3.3.1.2.2 患者の内訳

患者の内訳を[表 2.7.3-8]に要約する。540例を無作為に割り付け、その内訳は、2 mg/kg Q3W群180例（33.3%）、10 mg/kg Q3W 群181例（33.5%）、化学療法群（治験担当医師が選択した標準治療）179例（33.1%）であった。無作為割付けした540例のうち、12例（2.2%）（2 mg/kg Q3W群2例、10 mg/kg Q3W 群2例、化学療法群8例）は治験薬投与を1回も受けなかった。

2回目の中間解析時、化学療法群の86例に疾患進行が認められ、いずれかの MK-3475群にクロスオーバーされていた。また、540例中315例（2 mg/kg Q3W 群126例、10 mg/kg Q3W 群118例、化学療法群71例）が治験薬投与を中止しており、中止理由は、207例が疾患進行、63例が有害事象、25例が同意撤回、16例が医師の判断、2例が死亡、2例がその他の理由であった。当初割り付けられた治験薬を継続していた患者は540例中127例であり、化学療法群14例（7.8%）、2 mg/kg Q3W 群52例（28.9%）、10 mg/kg Q3W 群61例（33.7%）であった。

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で疾患進行に該当するものを除き、有害事象による中止例数は、2 mg/kg Q3W 群が18例、10 mg/kg Q3W 群が26例、化学療法群が20例であった（治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表12-17）。

表 2.7.3-8 患者の内訳（ITT 集団）（002 試験）

	化学療法群		MK-3475 2 mg/kg Q3W 群		MK-3475 10 mg/kg Q3W 群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	179		180		181		540	
治験薬投与状況の内訳								
治験薬投与なし	8	(4.5)	2	(1.1)	2	(1.1)	12	(2.2)
MK-3475にクロスオーバー‡	86	(48.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	86	(15.9)
中止	71	(39.7)	126	(70.0)	118	(65.2)	315	(58.3)
疾患進行	42	(23.5)	89	(49.4)	76	(42.0)	207	(38.3)
有害事象	18	(10.1)	21	(11.7)	24	(13.3)	63	(11.7)
死亡	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)
治験薬投与の不遵守	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
医師の判断	3	(1.7)	6	(3.3)	7	(3.9)	16	(3.0)
患者の同意撤回	7	(3.9)	9	(5.0)	9	(5.0)	25	(4.6)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
継続中	14	(7.8)	52	(28.9)	61	(33.7)	127	(23.5)

治験薬投与状況の内訳では、各患者を1回のみ計上した。
‡化学療法群では、疾患進行が認められた場合にのみ MK-3475へのクロスオーバー可とした。したがって、「疾患進行」に該当する総患者数は86+42=128である。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data source：［資料5.3.5.1.1：P002V01］

Confidential

2.7.3.3.1.3 海外006試験

2.7.3.3.1.3.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ITT 集団のベースライン特性を[表 2.7.3-9]に示す。006試験には計834例の進行性悪性黒色腫のイピリムマブ未治療患者を組み入れた。治療歴、PD-L1発現及び ECOG PS により層別を実施した。いずれの因子からみても各投与群にばらつきはみられなかった。

表 2.7.3-9 患者の特性（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W		10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	278		279		277		834	
性別								
男性	162	(58.3)	161	(57.7)	174	(62.8)	497	(59.6)
女性	116	(41.7)	118	(42.3)	103	(37.2)	337	(40.4)
年齢								
65歳未満	166	(59.7)	153	(54.8)	152	(54.9)	471	(56.5)
65歳以上	112	(40.3)	126	(45.2)	125	(45.1)	363	(43.5)
平均	59.9		59.9		61.2		60.3	
SD	14.2		14.6		13.6		14.1	
中央値	62.0		61.0		63.0		62.0	
範囲	18～88		18～89		22～89		18～89	
人種								
アジア人	5	(1.8)	2	(0.7)	3	(1.1)	10	(1.2)
混血	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)	5	(0.6)
白人	272	(97.8)	273	(97.8)	271	(97.8)	816	(97.8)
データなし	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(0.4)
民族								
ヒスパニック系又はラテン系	13	(4.7)	13	(4.7)	10	(3.6)	36	(4.3)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	260	(93.5)	257	(92.1)	255	(92.1)	772	(92.6)
報告なし	2	(0.7)	5	(1.8)	2	(0.7)	9	(1.1)
不明	3	(1.1)	4	(1.4)	10	(3.6)	17	(2.0)
人種								
白人	272	(97.8)	273	(97.8)	271	(97.8)	816	(97.8)
非白人	6	(2.2)	4	(1.4)	5	(1.8)	15	(1.8)
データなし	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(0.4)
地域								
米国	64	(23.0)	50	(17.9)	47	(17.0)	161	(19.3)
米国外	214	(77.0)	229	(82.1)	230	(83.0)	673	(80.7)

C Confidential

表 2.7.3-9 患者の特性（ITT 集団）（006 試験）（続き）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W 群		10 mg/kg Q3W 群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PD-L1発現								
PD-L1陰性	47	(16.9)	49	(17.6)	54	(19.5)	150	(18.0)
PD-L1陽性	225	(80.9)	225	(80.6)	221	(79.8)	671	(80.5)
不明	6	(2.2)	5	(1.8)	2	(0.7)	13	(1.6)
本治験薬の投与時期								
一次治療	181	(65.1)	183	(65.6)	185	(66.8)	549	(65.8)
二次治療	97	(34.9)	96	(34.4)	91	(32.9)	284	(34.1)
三次治療	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
ECOG PS								
0	188	(67.6)	196	(70.3)	189	(68.2)	573	(68.7)
1	90	(32.4)	83	(29.7)	88	(31.8)	261	(31.3)
病期								
III	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.5)
IIIA	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
IIIB	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)	6	(0.7)
IIIC	9	(3.2)	6	(2.2)	6	(2.2)	21	(2.5)
IV	265	(95.3)	269	(96.4)	268	(96.8)	802	(96.2)
遠隔転移の有無								
M0	14	(5.0)	9	(3.2)	9	(3.2)	32	(3.8)
M1	5	(1.8)	6	(2.2)	4	(1.4)	15	(1.8)
M1a	30	(10.8)	21	(7.5)	34	(12.3)	85	(10.2)
M1b	52	(18.7)	64	(22.9)	41	(14.8)	157	(18.8)
M1c	177	(63.7)	179	(64.2)	189	(68.2)	545	(65.3)
ベースライン時の LDH 値								
正常	178	(64.0)	193	(69.2)	175	(63.2)	546	(65.5)
高値	91	(32.7)	81	(29.0)	98	(35.4)	270	(32.4)
欠測	9	(3.2)	5	(1.8)	4	(1.4)	18	(2.2)
脳転移								
あり	28	(10.1)	23	(8.2)	27	(9.7)	78	(9.4)
なし	249	(89.6)	253	(90.7)	247	(89.2)	749	(89.8)

C Confidential

表 2.7.3-9 患者の特性（ITT 集団）（006 試験）（続き）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W 群		10 mg/kg Q3W 群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）								
データがある患者数	244		236		240		720	
平均	80.4		81.4		81.0		80.9	
SD	78.0		70.7		70.3		73.0	
中央値	55.2		57.5		61.7		58.0	
範囲	10～465		11～390		11～554		10～554	
BRAF 変異								
変異型	107	(38.5)	98	(35.1)	97	(35.0)	302	(36.2)
野生型	170	(61.2)	177	(63.4)	178	(64.3)	525	(62.9)
不明	1	(0.4)	4	(1.4)	2	(0.7)	7	(0.8)
前治療（全身療法）のライン数								
なし	159	(57.2)	161	(57.7)	165	(59.6)	485	(58.2)
補助療法	22	(7.9)	22	(7.9)	20	(7.2)	64	(7.7)
一次	97	(34.9)	96	(34.4)	91	(32.9)	284	(34.1)
二次	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
術後／術前補助療法歴								
あり	36	(12.9)	42	(15.1)	30	(10.8)	108	(12.9)
なし	242	(87.1)	237	(84.9)	247	(89.2)	726	(87.1)
化学療法歴†								
あり	29	(10.4)	36	(12.9)	41	(14.8)	106	(12.7)
なし	249	(89.6)	243	(87.1)	236	(85.2)	728	(87.3)
免疫療法歴†								
あり	12	(4.3)	8	(2.9)	7	(2.5)	27	(3.2)
なし	266	(95.7)	271	(97.1)	270	(97.5)	807	(96.8)
BRAF 阻害剤投与歴†								
あり	56	(20.1)	50	(17.9)	45	(16.2)	151	(18.1)
なし	222	(79.9)	229	(82.1)	232	(83.8)	683	(81.9)

C Confidential

表 2.7.3-9 患者の特性（ITT 集団）（006 試験）（続き）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W		10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫療法歴 -インターフェロン								
あり	6	(2.2)	3	(1.1)	2	(0.7)	11	(1.3)
なし	272	(97.8)	276	(98.9)	275	(99.3)	823	(98.7)
免疫療法歴- ペグ・インターフェロン								
あり	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
なし	278	(100.0)	278	(99.6)	277	(100.0)	833	(99.9)
免疫療法歴- IL-2								
あり	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(1.1)	6	(0.7)
なし	276	(99.3)	278	(99.6)	274	(98.9)	828	(99.3)

† 進行性悪性腫瘍に対する全身療法歴
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

006試験では、PD-L1陽性及び PD-L1陰性の部分集団について、PFS、ORR、奏効期間及び OS の解析を実施した。PD-L1発現別のベースライン特性の比較を[表 2.7.3-10]に示す。PD-L1陽性の患者が671例（80.5%）、PD-L1陰性の患者が150例（18.0%）であった。PD-L1発現が「不明」の患者は13例（1.6%）であり、この患者については解析に含めていない。PD-L1発現が不明であるのは、腫瘍検体中のメラニン含量が高いために PD-L1の免疫組織化学的検査の結果の解釈が困難であったためである。006試験では、PD-L1評価をプロスペクティブに実施した。中央判定機関の LabCorp 社は検体受領後、直ちに検査を実施した。

PD-L1陽性群の方が脳転移の患者の割合が高く（11%。PD-L1陰性は5%）、PD-L1陰性の方が一次治療歴のある患者が多いこと（43%）を除き（PD-L1陽性が32%）、この2つの部分集団のベースライン特性（ECOG PS1、病期 M1c 、LDH 高値、ベースライン時の腫瘍サイズ及び BRAF 変異）はほぼ同じであった。PD-L1陽性及び PD-L1陰性のベースライン特性の詳細を006試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14項の表14-8、表14-9に記載する。

表 2.7.3-10 PD-L1 発現別にみた部分集団の重要なベースライン特性の比較（006 試験）

ベースライン特性	PD-L1陽性 N=671	PD-L1陰性 N=150
一次治療歴あり	32%	43%
ECOG PS1	30%	36%
病期 M1c	66%	63%
LDH 高値	31%	37%
脳転移	11%	5%
ベースライン時の腫瘍サイズ、平均（mm） 及び中央値（mm）	80 57	86 62
BRAF 変異	36%	39%

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

BRAF 変異の有無にかかわらず、MK-3475の有効性に差がないかどうかを詳細に検討し、BRAF 変異型の場合は、BRAF 阻害剤の投与歴にかかわらず、有効性が同程度になるかどうかを評価した。

C Confidential

BRAF 部分集団のベースライン特性の比較結果を[表 2.7.3-11]に示す。4つの部分集団のベースライン特性の一部に重要な差が認められた。

BRAF 変異型で BRAF 阻害剤未治療患者は、LDH 値が基準値内で、治験担当医師が臨床的に重大な腫瘍関連症状がなく、急速な疾患進行が認められないと判断すれば組入れ可能とした。なお、BRAF 変異の有無を問わず BRAF 阻害剤投与歴がある場合には、その他の適格基準に適合している限り、LDH 値、腫瘍関連症状の有無、急速な疾患進行の有無に関係なく組入れ可能とした。

進行性悪性黒色腫に対する一次治療歴のある患者は、BRAF 野生型の患者（525例）では24%であったのに対して、BRAF 変異型の患者（302例）では52%であった。BRAF 変異型の BRAF 阻害剤未治療患者では、一次治療歴ありが11%、LDH 高値が17%、ECOG PS1が21%、脳転移ありが8%、病期 M1c が58%と、ベースラインにおいて状態が優れていた。さらに、ベースライン時の腫瘍サイズ（標的病変の最大径の総和）の平均値が最小であった。これとは対照的に、BRAF 変異型の BRAF 阻害剤既治療患者では、一次治療歴ありが100%、LDH 高値が37%、ECOG PS1 が34% 、脳転移ありが15%、病期 M1c が73%とベースラインにおいて状態が悪かった。さらに、ベースライン時の腫瘍サイズの平均値が最大であった。PD-L1 陰性患者数は、BRAF 変異にかかわらずほぼ同数であったが（17%又は20%）、BRAF 変異型のうち、PD-L1 陰性で BRAF 阻害剤未治療患者はわずか12%であったのに対して、PD-L1 陰性で BRAF 阻害剤既治療患者が28%となった。

以上、BRAF 変異の有無（BRAF 阻害剤投与歴の有無を問わない）とではベースライン特性にほとんど差がないが、BRAF 変異型の場合、BRAF 阻害剤未治療患者のベースライン特性が BRAF 阻害剤既治療患者よりも状態が優れていたことが示された。

表 2.7.3-11 BRAF 変異の有無と BRAF 阻害剤投与歴に基づき部分集団に実施した重要なベースライン特性の比較（006 試験）

ベースライン特性	BRAF 野生型 (N=525)	BRAF 変異型 (N=302)	BRAF 変異型（BRAF 阻害剤未治療） (N=163)	BRAF 変異型（BRAF 阻害剤既治療） (N=139)
一次治療歴あり	24%	52%	11%	100%
ECOG PS1	34%	27%	21%	34%
病期 M1c	66%	65%	58%	73%
LDH 高値	36%	26%	17%	37%
脳転移	8%	11%	8%	15%
ベースライン時の腫瘍サイズ、平均（mm）及び中央値（mm）	86 61	72 54	57 51	89 61
PD-L1陰性	17%	20%	12%	28%

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.1.3.2 患者の内訳

1回目の中間解析のデータベースカットオフ日（2014年9月3日）の ITT 集団の患者の内訳を[表 2.7.3-12]に要約する。2013年9月18日から2014年3月3日の間に計834例を無作為化した。無作為化した834例（ITT 集団）のうち、811例が治験薬の投与を開始した（APaT 集団）。イピリムマブ

C Confidential

群の22例及び10 mg/kg Q2W 群の1例は無作為化されたが治験薬の投与は実施していない。

「治験中止の内訳」は、ITT 集団の患者の治験中止理由を示す。データベースカットオフ時点で、イピリムマブ群の168例（60.4%）、10 mg/kg Q2W 群の215例（77.1%）、10 mg/kg Q3W 群の214例（77.3%）が、試験を継続している（治験薬投与継続の有無は問わない）。データベースカットオフ時点で、症例報告書への中止に関する記録がないため、「不明」としている。

「治験薬投与中止の内訳」は、APaT 集団の患者の治験薬投与中止理由を示す。治験薬投与を開始しなかった患者については、データベースカットオフ時点で、症例報告書への中止に関する記録がないため、「不明」に含めている。

治験実施計画書に従い、疾患進行又は表に記載の事由のうちのいずれかが認められるまでMK-3475（10 mg/kg Q2W 群278例、10 mg/kg Q3W 群277例）の投与を継続した。このため、MK-3475群には治験薬を「完了」した患者はいない。この場合、「不明」は中止に関する情報の症例報告書への記録がない患者を指す。無作為化の後、実施国での添付文書のとおりイピリムマブ3 mg/kg Q3W の投与を最高4回受けた患者は256例であった。この中間解析時点では、イピリムマブ群の144例（51.8%）が投与を完了している。

サイクル4終了前に治験薬投与を中止したイピリムマブ群109例のうち、極めて頻度が高かった中止理由は、有害事象による中止37例（13.3%）、疾患進行（確定）による中止30例（10.8%）、同意撤回15例（5.4%）、臨床的増悪による中止11例（4.0%）、死亡による中止6例（2.2%）であった。

治験薬投与を中止した10 mg/kg Q2W 群150例のうち、極めて頻度が高かったのが、疾患進行（確定）による中止98例（35.1%）、有害事象による中止20例（7.2%）、臨床的増悪による中止13例（4.7%）、同意撤回10例（3.6%）、死亡による中止2例（0.7%）であった。

治験薬投与を中止した10 mg/kg Q3W 群152例のうち、極めて頻度が高かったのが、疾患進行（確定）による中止87例（31.4%）、有害事象による中止29例（10.5%）、臨床的増悪による中止16例（5.8%）、同意撤回8例（2.9%）であった。

C Confidential

表 2.7.3-12 患者の内訳（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群		10 mg/kg Q2W 群		10 mg/kg Q3W 群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	278		279		277		834	
治験中止の内訳								
完了	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
中止	107	(38.5)	64	(22.9)	63	(22.7)	234	(28.1)
有害事象	14	(5.0)	6	(2.2)	9	(3.2)	29	(3.5)
臨床的増悪	22	(7.9)	11	(3.9)	15	(5.4)	48	(5.8)
死亡	32	(11.5)	36	(12.9)	24	(8.7)	92	(11.0)
除外	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)	5	(0.6)
追跡不能	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(0.4)
医師の判断	8	(2.9)	2	(0.7)	6	(2.2)	16	(1.9)
治験依頼者による打ち切り	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
同意撤回	28	(10.1)	7	(2.5)	5	(1.8)	40	(4.8)
不明	168	(60.4)	215	(77.1)	214	(77.3)	597	(71.6)
治験薬投与中止の内訳								
完了	144	(51.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	144	(17.3)
中止	109	(39.2)	150	(53.8)	152	(54.9)	411	(49.3)
有害事象	37	(13.3)	20	(7.2)	29	(10.5)	86	(10.3)
臨床的増悪	11	(4.0)	13	(4.7)	16	(5.8)	40	(4.8)
完全奏効（CR）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
死亡	6	(2.2)	2	(0.7)	1	(0.4)	9	(1.1)
除外	3	(1.1)	2	(0.7)	2	(0.7)	7	(0.8)
追跡不能	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(0.4)
医師の判断	5	(1.8)	3	(1.1)	5	(1.8)	13	(1.6)
妊娠	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
疾患進行	30	(10.8)	98	(35.1)	87	(31.4)	215	(25.8)
治験実施計画書違反	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.4)
患者の同意撤回	15	(5.4)	10	(3.6)	8	(2.9)	33	(4.0)
不明	25	(9.0)	129	(46.2)	125	(45.1)	279	(33.5)

「試験結果」の集計は患者1例につき1回とする。「治験薬投与の結果」は最新のデータに基づく。
不明：データベースカットオフ時点で記録がなかった患者
（データベースカットオフ日：2014年9月3日).

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

2.7.3.3.1.4 国内011試験

2.7.3.3.1.4.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

011試験の悪性黒色腫患者3例のベースライン特性を[表 2.7.3-13]に示す。年齢は63～91歳、性別の内訳は男性2例、女性1例であった。

表 2.7.3-13 悪性黒色腫患者の特性（APaT 集団）（011 試験）

症例番号	性別	年齢	原疾患	病期	PD-L1 発現	前治療（全身療法）のライン数	ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）	ベースライン時の LDH 値（IU/L）
パート A 投与レベル1（MK-3475 2 mg/kg Q2W）								
020001	男性	65	悪性黒色腫	IV	陰性	5	233	177
パート A 投与レベル2（MK-3475 10 mg/kg Q2W）								
010006	男性	91	悪性黒色腫	IV	陰性	2	70	298
010007	女性	63	悪性黒色腫	IV	陽性	0	72	701

Data source: [資料5.3.5.2.2: P011V01]

2.7.3.3.1.4.2 患者の内訳

患者の内訳と中止理由及び治験薬を投与された患者の一覧を治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の表10-2及び表10-3に示す。治験薬を投与した悪性黒色腫患者3例のうち、2例は疾患進行のため中止したが、1例はデータベースカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で投与を継続していた。

2.7.3.3.1.5 国内041試験

2.7.3.3.1.5.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

041試験のベースラインにおける APaT 集団の患者の特性を[表 2.7.3-14]に示す。APaT 集団の全患者42例のうち5例（いずれも皮膚悪性黒色腫患者）について、RECIST 1.1を用いた治験担当医師の評価ではベースライン時の測定可能病変あり判定されたものの、IRC 評価では測定可能病変なしと判定された。よって、RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく ORR 及び PFS の解析対象の FAS は全37例（皮膚悪性黒色腫29例、粘膜悪性黒色腫8例）であった。

041試験には日本人のみが組み入れられ、61.9%が男性で、年齢の中央値は65.0歳であった。ベースライン特性で、各試験間で差異がみられた主な項目を以下に示す。

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

BRAF 変異が認められた患者は、001試験では、パート B1で22.2%、パート B2で17.3%、パート B3で24.2%及びパート D で35.0%であり、002試験では23.1%、006試験では36.2%であった。041試験では、BRAF 変異が認められた患者は16.7%であった。

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

Confidential

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

転移の M 分類が M1c の患者は、001試験では、パート B1で71.9%、パート B2で81.5%、パート B3で80.3%及びパート D で71.8%であり、002試験では82.4%、006試験では65.3%と各試験で比較的高かったが、001試験及び006試験では、脳転移を有する患者は10%未満と少なかった。041試験では、病期 IV の患者は64.3%と半数を超えていたものの、M1c の患者の割合は26.2%と低く、脳転移を有する患者はいなかった。041試験では、M0が14例（33.3%）であったが、そのうち病期ⅢB が2例、病期ⅢC が12例であった。イピリムマブ及び BRAF 阻害剤に関しては、日本では未承認であったため、すべての患者で未投与であった。

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

C Confidential

表 2.7.3-14 患者の特性（APaT 集団）（041 試験）

	皮膚悪性黒色腫		粘膜悪性黒色腫		全悪性黒色腫	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	34		8		42	
性別						
男性	21	(61.8)	5	(62.5)	26	(61.9)
女性	13	(38.2)	3	(37.5)	16	(38.1)
年齢						
65歳未満	14	(41.2)	5	(62.5)	19	(45.2)
65歳以上	20	(58.8)	3	(37.5)	23	(54.8)
平均	64.8		58.6		63.6	
SD	13.3		15.5		13.8	
中央値	65.5		56.5		65.0	
範囲	43～89		39～80		39～89	
人種						
アジア人	34	(100.0)	8	(100.0)	42	(100.0)
民族						
非ヒスパニック系又は非ラテン系	34	(100.0)	8	(100.0)	42	(100.0)
ECOG PS						
0	28	(82.4)	6	(75.0)	34	(81.0)
1	6	(17.6)	2	(25.0)	8	(19.0)
遠隔転移の有無						
M0	12	(35.3)	2	(25.0)	14	(33.3)
M1	1	(2.9)	2	(25.0)	3	(7.1)
M1a	4	(11.8)	0	(0.0)	4	(9.5)
M1b	8	(23.5)	2	(25.0)	10	(23.8)
M1c	9	(26.5)	2	(25.0)	11	(26.2)
PD-L1発現						
PD-L1陽性	17	(50.0)	4	(50.0)	21	(50.0)
PD-L1陰性	11	(32.4)	2	(25.0)	13	(31.0)
不明	6	(17.6)	2	(25.0)	8	(19.0)
BRAF 変異						
野生型	26	(76.5)	7	(87.5)	33	(78.6)
変異型	7	(20.6)	0	(0.0)	7	(16.7)
不明	1	(2.9)	1	(12.5)	2	(4.8)
NRAS 変異						
野生型	9	(26.5)	0	(0.0)	9	(21.4)

C Confidential

表 2.7.3-14 患者の特性（APaT 集団）（041 試験）（続き）

	皮膚悪性黒色腫		粘膜悪性黒色腫		全悪性黒色腫	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NRAS 変異						
変異型	2	(5.9)	0	(0.0)	2	(4.8)
不明	7	(20.6)	5	(62.5)	12	(28.6)
欠測	16	(47.1)	3	(37.5)	19	(45.2)
c-KIT 変異						
野生型	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.4)
不明	6	(17.6)	3	(37.5)	9	(21.4)
欠測	27	(79.4)	5	(62.5)	32	(76.2)
脳転移の有無						
なし	34	(100.0)	8	(100.0)	42	(100.0)
全身療法のライン数						
0	12	(35.3)	1	(12.5)	13	(31.0)
1	10	(29.4)	3	(37.5)	13	(31.0)
2	3	(8.8)	1	(12.5)	4	(9.5)
NULL[†]	9	(26.5)	3	(37.5)	12	(28.6)
ベースラインの腫瘍サイズ（mm）- RECIST 1.1を用いた中央検査機関（IRC）評価						
患者数	29		8		37	
平均値	34		23		31	
SD	29		10		26	
中央値	22		22		22	
範囲	10～148		14～44		10～148	
ベースラインの腫瘍サイズ（mm）- RECIST 1.1を用いた治験担当医師評価						
患者数	34		8		42	
平均値	43		47		44	
SD	33		26		32	
中央値	28		38		31	
範囲	10～134		23～88		10～134	
ベースラインの腫瘍サイズ（mm2）- irRC を用いた中央検査機関（IRC）評価						
患者数	23		8		31	
平均値	847		547		770	
SD	623		487		598	
中央値	787		397		620	
範囲	117～2293		156～1673		117～2293	
ベースラインの LDH 値						
正常	33	(97.1)	8	(100.0)	41	(97.6)
高値	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(2.4)

Confidential

表 2.7.3-14 患者の特性（APaT 集団）（041 試験）（続き）

	皮膚悪性黒色腫		粘膜悪性黒色腫		全悪性黒色腫	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
術前又は術後補助療法歴						
あり	21	(61.8)	2	(25.0)	23	(54.8)
なし	13	(38.2)	6	(75.0)	19	(45.2)
化学療法歴						
あり	7	(20.6)	4	(50.0)	11	(26.2)
なし	27	(79.4)	4	(50.0)	31	(73.8)
免疫療法歴‡						
あり	1	(2.9)	1	(12.5)	2	(4.8)
なし	33	(97.1)	7	(87.5)	40	(95.2)

†全身療法として術前又は術後補助療法のみの治療歴がある患者は「0」、術前又は術後補助療法を含め全身療法の治療歴のない患者は「NULL」として集計した。
‡悪性腫瘍に対する免疫療法
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.3.3.1.5.2 患者の内訳

患者の内訳を[表 2.7.3-15]に要約する。42例に治験薬が投与され、データベースカットオフ時点で、21例（50.0%）が治験薬投与を中止していた。

表 2.7.3-15 患者の内訳（APaT 集団）（041 試験）

	皮膚悪性黒色腫 n (%)	粘膜悪性黒色腫 n (%)	全悪性黒色腫 n (%)
患者数	34	8	42
治験薬投与中止の内訳			
投与例数	34	8	42
中止	15 (44.1)	6 (75.0)	21 (50.0)
有害事象	3 (8.8)	2 (25.0)	5 (11.9)
臨床的増悪	3 (8.8)	0 (0.0)	3 (7.1)
疾患進行	9 (26.5)	4 (50.0)	13 (31.0)
不明†	19 (55.9)	2 (25.0)	21 (50.0)

集計は患者1例につき1回とし、最新のデータに基づく
†報告時点でデータが存在しない患者を不明として集計した
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 OS

2.7.3.3.2.1.1 海外001試験

2.7.3.3.2.1.1.1 パート D

パート D のイピリムマブ未治療患者の OS を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-46及び図11-22に示す。両群全体の患者103例中42例の死亡が認められた。いずれの投与群でも OS の中央値は未到達であった。2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の95%信頼区間の下限値はそれぞれ14.0ヵ月及び9.5ヵ月であったが、95%信頼区間の上限値はいずれの群でも推定不能であった。OS に有意な群間差はなかった（P=0.507）。Kaplan-Meier 推定量に基づく12ヵ月生存率は2 mg/kg Q3W 群で72.0%、10 mg/kg Q3W 群で63.5%であった。

2.7.3.3.2.1.1.2 パート B2

パート B2の全患者の OS を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-45及び図11-21に示す。両群全体の患者173例中70例の死亡が認められた。OS の中央値は2 mg/kg Q3W 群では未到達であったが、10 mg/kg Q3W 群では18.3ヵ月であった。2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の95%信頼区間の下限値はそれぞれ10.9ヵ月及び11.4ヵ月であったが、95%信頼区間の上限値はいずれの群でも推定不能であった。OS に有意な群間差はなかった（P=0.920）。Kaplan-Meier 推定量に基づく12ヵ月生存率は両群で同程度であり、2 mg/kg Q3W 群で59.6%、10 mg/kg Q3W 群で61.5%であった。

2.7.3.3.2.1.1.3 パート B1+B2+D

パート B1+B2+D を併合した悪性黒色腫患者の OS を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-50及び、図11-26に示す。患者411例中159例で死亡が認められ、OS の中央値は25.9ヵ月（95%CI：21.1～推定不能）であった。パート B3を除く全悪性黒色腫患者集団の Kaplan-Meier 推定量に基づく12ヵ月生存率は69.1%、24ヵ月生存率は51.7%であった。

2.7.3.3.2.1.1.4 パート B3

パート B3の患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与を開始したため、データベースカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での追跡期間は6ヵ月以上である。パート B3の全例（イピリムマブ投与歴を問わない）の OS を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-47及び表11-23に示す。本解析時点で、APaT 集団の244例中、10 mg/kg Q3W 群の36例（29.8%）、10 mg/kg Q2W 群の42例（34.1%）で死亡が報告された。OS に有意な群間差はなかった（P=0.612）。6ヵ月生存率は10 mg/kg Q3W 群で75.0%、10 mg/kg Q2W 群で77.1%であった。データベースカットオフ時点で、OS の中央値及び12ヵ月時点にはいずれの群も到達しなかった。イピリムマブ投与歴に基づく OS の差はないと考えられた。

パート B3 のイピリムマブ既治療患者の OS 率を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の

Confidential

表11-48及び図11-24に示す。APaT 集団の121例中、10 mg/kg Q3W 群の17例（30.4%）、10 mg/kg Q2W 群の23例（35.4%）で死亡が報告された。OS に有意な群間差はなかった（P=0.689）。6ヵ月生存率は10 mg/kg Q3W 群で76.3%、10 mg/kg Q2W 群で75.0%であった。データベースカットオフ時点で、OS の中央値及び12ヵ月時点にはいずれの群も到達しなかった。

パート B3 のイピリムマブ未治療患者の OS 率を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-49及び図11-25に示す。APaT 集団の123例中、10 mg/kg Q3W 群の19例（29.2%）、10 mg/kg Q2W 群の19例（32.8%）で死亡が報告された。OS に有意な群間差はなかった（P=0.796）。6ヵ月生存率は10 mg/kg Q3W 群で73.8%、10 mg/kg Q2W 群で79.3%であった。データベースカットオフ時点で、OS の中央値及び12ヵ月時点にはいずれの群も到達しなかった。

2.7.3.3.2.1.2 海外002試験

OS の解析では全体の第一種の過誤の確率を有意水準片側2%とした。2回目の中間解析では、MK-3475の各用法・用量を有意水準片側0.25%で OS を評価した。この解析時の OS のイベント数の合計は220件［78（化学療法群）＋73（2 mg/kg Q3W 群）＋69（10 mg/kg Q3W 群）］であった。

本試験では、化学療法群はクロスオーバーし MK-3475を投与できるようデザインされていたため、クロスオーバーが本試験の OS の解析と交絡することに注意しなければならない。化学療法群の患者は、IRO 評価で疾患進行が確認された場合、12週目以降の MK-3475群（用法・用量は初回の無作為割付け時にあらかじめ決めていた）へのクロスオーバーが認められていた。2回目の中間解析のデータベースカットオフ日（2014年5月12日）までに、ITT 集団内の化学療法群で治療を受けていた86例（48.0%）がクロスオーバーして MK-3475を投与されていた。

MK-3475投与による OS は化学療法群よりも数値的な改善傾向が認められたが、2回目の中間解析時点で統計的に有意ではなかった。OS のデータの要約を[表 2.7.3-16]及び[図 2.7.3-7]に示す。化学療法群に対する OS のハザード比は2 mg/kg Q3W 群が0.88、10 mg/kg Q3W 群が0.78であった。打ち切り例が多かったことと6ヵ月以降まで到達していた患者数が少数であったことから、OS の中央値は予備的な評価の位置付けであることを考慮すべきである。

Confidential

表 2.7.3-16 OS の解析（ITT 集団）（002 試験）

投与群	N	イベント数（%）	人・月	イベント率／100人・月（%）	OS の中央値[†]（月）（95%CI）	3ヵ月 OS 率（%）[†]（95%CI）	化学療法群に対するハザード比及び P 値	
							ハザード比[‡]（95%CI）[‡]	P 値[§]
化学療法群	179	78 (43.6)	1247.2	6.3	11.6 (9.0, 16.3)	85.3 (79.2, 89.8)	---	---
2 mg/kg Q3W 群	180	73 (40.6)	1289.6	5.7	11.4 (10.2, .)	85.5 (79.4, 89.9)	0.88 (0.64, 1.22)	0.2294
10 mg/kg Q3W 群	181	69 (38.1)	1348.3	5.1	12.5 (9.7, .)	86.7 (80.9, 90.9)	0.78 (0.56, 1.08)	0.0664
対比較							ハザード比[‡]（95%CI）[‡]	P 値[‖]
10 mg/kg Q3W 群 vs. 2 mg/kg Q3W 群							0.88 (0.63, 1.22)	0.4395

[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
[‡] 治療を共変量とし、ECOG PS（0、1）、LDH 値（正常、高値）、BRAF 変異（変異型、野生型）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。
[§] 層別ログランク検定に基づいた片側 P 値
[‖] 層別ログランク検定に基づいた両側 P 値
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

C Confidential

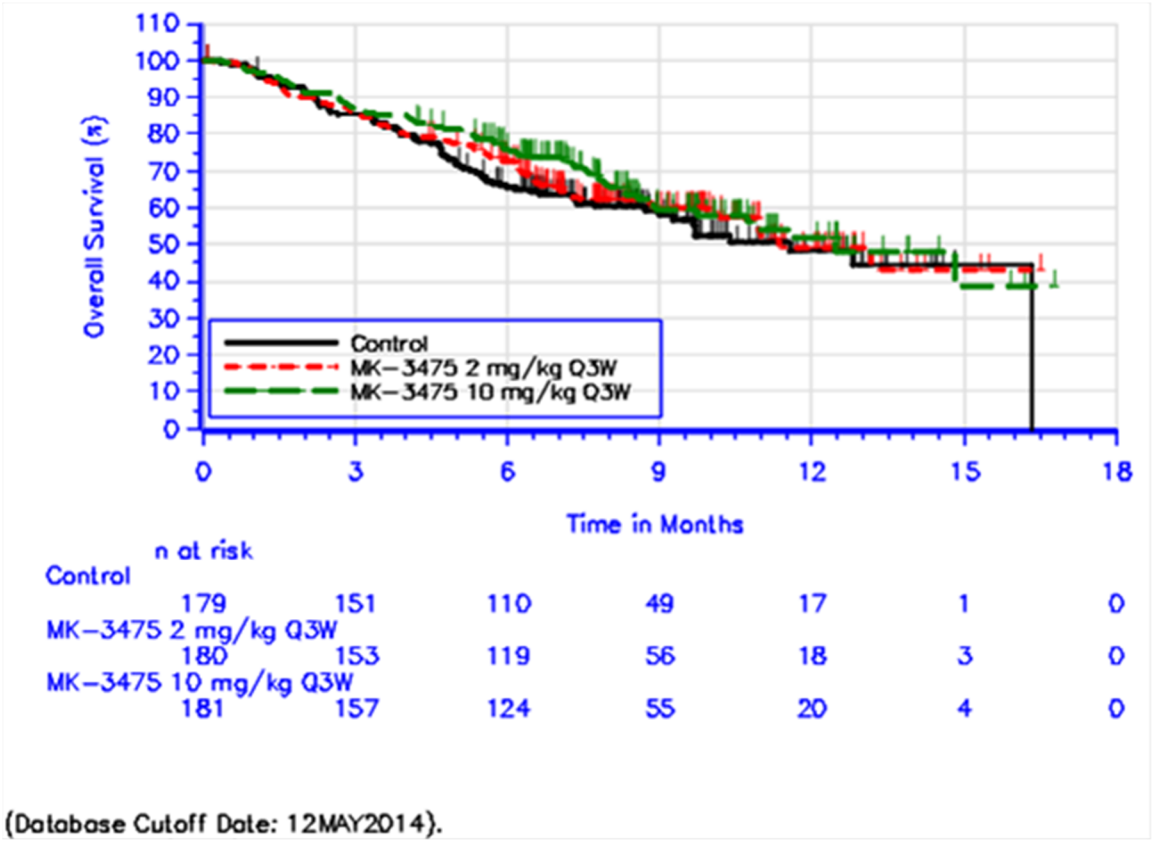


図 2.7.3-7 OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（002 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

MK-3475群併合と化学療法群の OS の要約統計量を[付録 2.7.3-2]に示す。OS の中央値はMK-3475群併合が12.5ヵ月、化学療法群が11.6ヵ月であり、ハザード比は0.83（95%CI：0.63～1.10）であった。6ヵ月の OS 率は MK-3475群併合（74.2%）が化学療法群（65.4%）よりわずかに高かった。ただし、更に長期のデータを入手した後に本解析の更新を行う予定である。MK-3475群併合と化学療法群の双方において、OS の中央値は OS の Kaplan-Meier 曲線の末端に位置しており、6ヵ月以降に打ち切り例が多く発生したことに留意する必要がある。

MK-3475群併合と化学療法群の OS の Kaplan-Meier 曲線を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の図11-12に示した。

2.7.3.3.2.1.2.1 クロスオーバー時点で打ち切った場合の感度分析

化学療法群に割り付けられた患者のうち、疾患進行が認められた患者は12週目にクロスオーバーし MK-3475を投与することが可能であった。治験実施計画書に従い、クロスオーバー時点で患者を打ち切って、OS の感度分析を実施した。この感度分析は、OS の主要解析の結果を裏付けるものであった。化学療法群に対するハザード比は2 mg/kg Q3W 群が0.85、10 mg/kg Q3W 群が0.75であった。OS の中央値は2 mg/kg Q3W 群が11.4ヵ月、10 mg/kg Q3W 群が12.5ヵ月、化学療法群が9.7ヵ月であった。クロスオーバー時点で患者を打ち切った場合の OS の要約を治験

C Confidential

総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-14に記載した。3投与群の Kaplan-Meier 曲線を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の図11-14に示した。

OS の解析では、事前に規定した rank preserved structural failure time モデル（RPSFT）[資料5.4: 80]を用いて解析を行った。補正後のハザード比は2 mg/kg Q3W 群が0.81（95%CI : 0.51～1.16）、10 mg/kg Q3W 群が0.71（95%CI : 0.43～1.07）であった。OS のデータの RPSFT モデルの解析は、2回目の中間解析での主要解析から得られたデータとほぼ一致していたが、予想したとおり、クロスオーバーの影響を補正した後も治療効果に変化は認められなかった。クロスオーバー時点で患者を打ち切った場合の RPSFT モデルによる OS の要約を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-15に示した。RPSFT による補正あり及び補正なしの場合の、MK-3475投与群及び化学療法群の Kaplan-Meier 曲線を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の図11-15に示した。

2.7.3.3.2.1.3 海外006試験

2回目の中間解析では、Hochberg step-up 法を用いて有意水準片側0.005で検定を実施した。2回目の中間解析のデータベースカットオフ日は2015年3月3日で、死亡総数が289例に達するまでの追跡期間が12ヵ月以上経過した日付であり、OS の追跡期間の中央値は13.8ヵ月であった。

2回目の中間解析の OS の解析結果を投与群別に[表 2.7.3-17]及び[図 2.7.3-8]に示す。死亡数が計289例で、最終解析の設定数（435例）の66%であった。この OS の解析では、データベースカットオフ日以降に生存状況を更新した患者については、2015年3月3日で打ち切りとした。イピリムマブ群に対する OS のハザード比は10 mg/kg Q2W 群が0.63、10 mg/kg Q3W 群が0.69であった。イピリムマブに対する検定の片側 P 値は、Q2W 群及び Q3W 群がそれぞれ0.00052及び0.00358であり、いずれも MK-3475の方が優れていた。MK-3475の2群を比較したところ差は認められなかった（HR=0.91、P=0.51319）。いずれの投与群も OS の中央値に到達していなかった[表 2.7.3-17]。

MK-3475群併合とイピリムマブ群の OS の解析結果を[表 2.7.3-18]に示す。イピリムマブ群に対する MK-3475群の OS のハザード比は0.65（95%CI : 0.52～0.83）であり、片側 P 値は0.00020であった。イピリムマブ群の OS 率が74.5%（95%CI : 68.7～79.4）であったのに対して、MK-3475群併合は86.0%（95%CI : 82.8～88.7）であった。[図 2.7.3-9]に、MK-3475群併合とイピリムマブ群の Kaplan-Meier 曲線を示す。

4、6、12及び15ヵ月 OS 率を[表 2.7.3-19]に示す。2回目の中間解析では、12ヵ月 OS 率が、10 mg/kg Q2W 群74.1%（95%CI : 68.5～78.9）、10 mg/kg Q3W 群68.4%（95%CI : 62.5～73.6）、MK-3475群併合71.3%（95%CI : 67.3～74.9）、イピリムマブ群58.2%（95%CI : 51.8～64.0）であった。15ヵ月 OS 率は、10 mg/kg Q2W 群62.8%（95%CI : 54.8～69.7）、10 mg/kg Q3W 群64.0%（95%CI : 57.3～69.9）、MK-3475群併合63.4%（95%CI : 58.2～68.0）、イピリムマブ群53.1%（95%CI : 45.9～59.7）であった。

C Confidential

表 2.7.3-17 OS の解析（ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	イベント数 (%)	人・月	イベント率／100人・月 (%)	OS の中央値[†] (月) (95%CI)	6ヵ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	イピリムマブ群に対するハザード比及び P 値	
							ハザード比[‡] (95%CI) [‡]	P 値[§]
イピリムマブ群	278	112 (40.3)	2572.3	4.4	未到達 (12.7, .)	74.5 (68.7, 79.4)	---	---
10 mg/kg Q2W 群	279	85 (30.5)	3152.8	2.7	未到達 (., .)	84.8 (80.0, 88.5)	0.63 (0.47, 0.83)	0.00052
10 mg/kg Q3W 群	277	92 (33.2)	3105.7	3.0	未到達 (., .)	87.3 (82.7, 90.7)	0.69 (0.52, 0.90)	0.00358
対比較							ハザード比[‡] (95%CI)[‡]	P 値[‖]
10 mg/kg Q2W 群 vs. 10 mg/kg Q3W 群							0.91 (0.67, 1.22)	0.51319

データベースカットオフ日以降に生存の追跡調査を実施した場合、データベースカットオフ日（2015年3月3日）で打ち切りとした。
[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
[‡] 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。いずれかの投与群に該当する患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
[§] ログランク検定に基づいた片側 P 値
[‖] ログランク検定に基づいた両側 P 値
（データベースカットオフ日：2015年3月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

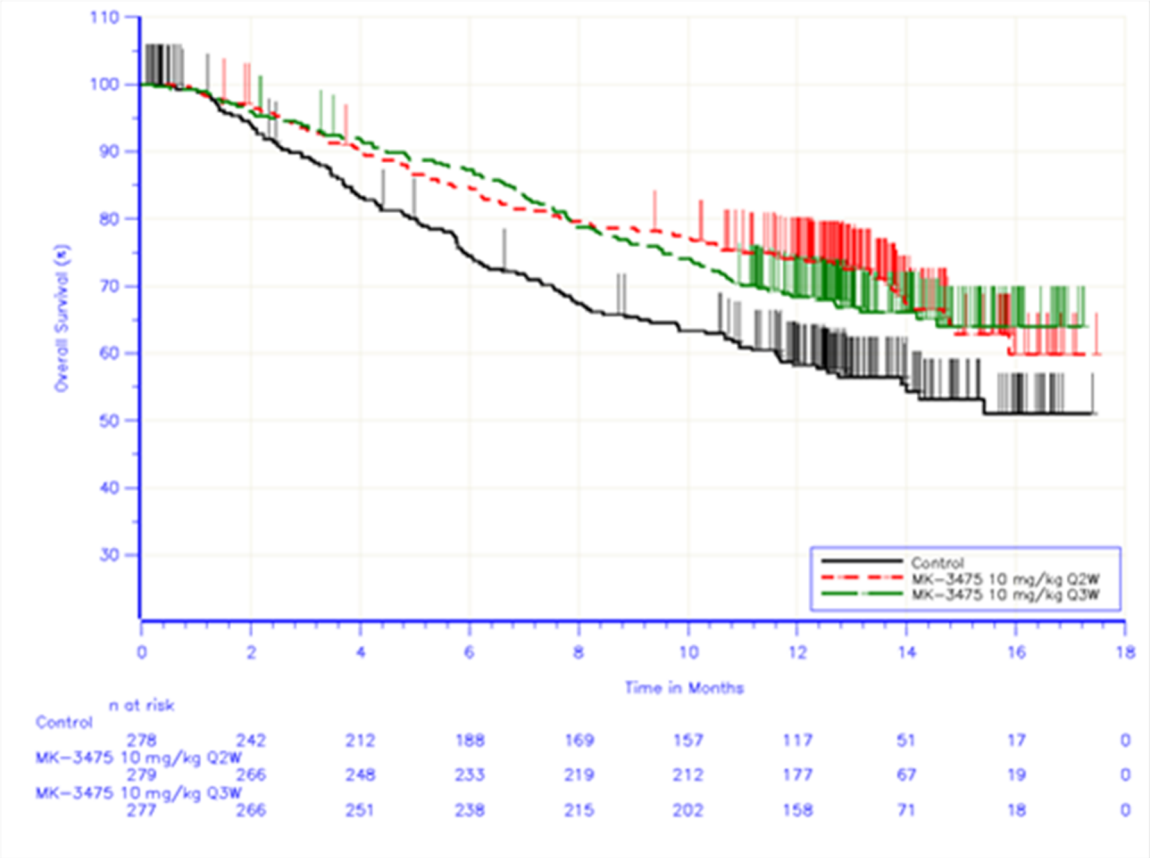


図 2.7.3-8 OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（006 試験）

Confidential

表 2.7.3-18 OS の解析（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	イベント数（%）	人・月	イベント率／100人・月（%）	OS の中央値†（月）（95%CI）	6ヵ月 OS 率（%）†（95%CI）	イピリムマブ群に対するハザード比及び P 値	
							ハザード比‡（95%CI）‡	P 値§
イピリムマブ群	278	112 (40.3)	2572.3	4.4	未到達 (12.7, .)	74.5 (68.7, 79.4)	---	---
MK-3475群併合	556	177 (31.8)	6258.5	2.8	未到達 (., .)	86.0 (82.8, 88.7)	0.65 (0.52, 0.83)	0.00020

データベースカットオフ日以降に生存の追跡調査を実施した場合、データベースカットオフ日（2015年3月3日）で打ち切りとした。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
‡ 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。いずれかの投与群に該当する患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
§ ログランク検定に基づいた片側 P 値
（データベースカットオフ日：2015年3月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

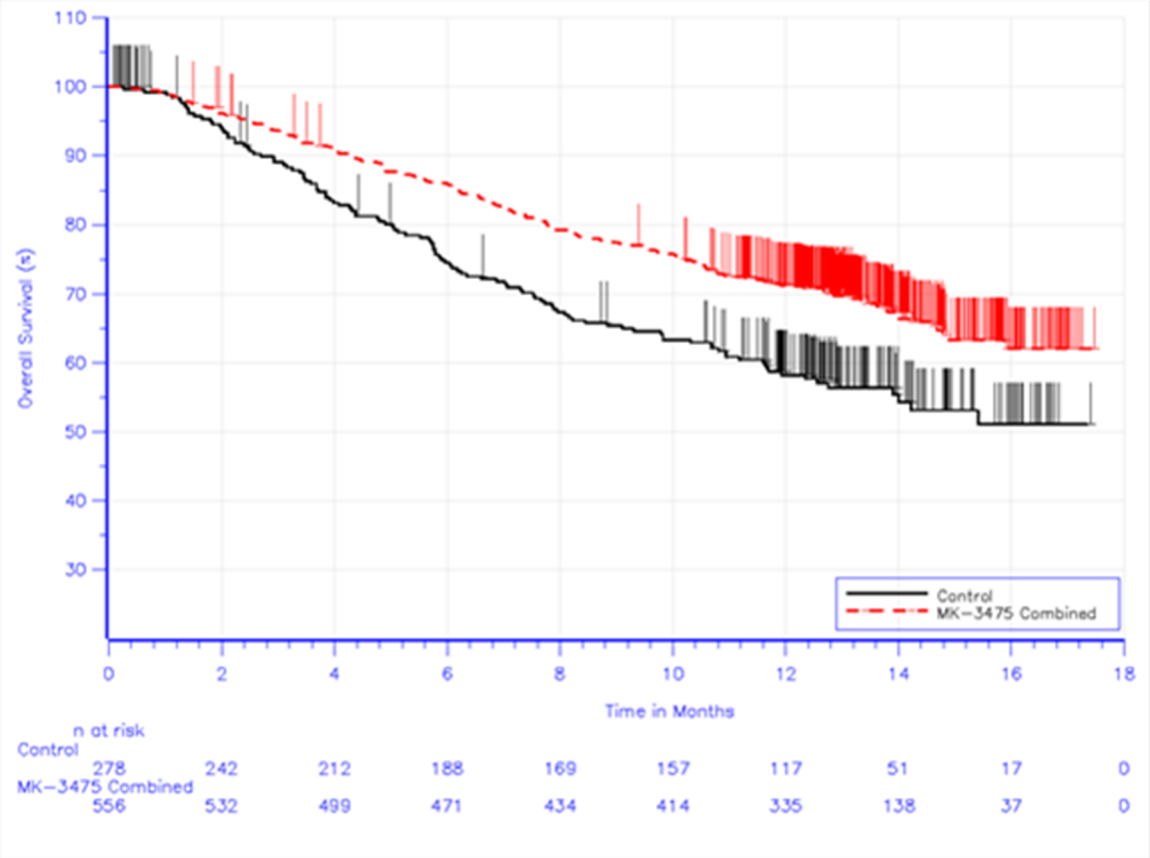


図 2.7.3-9 OS の Kaplan-Meier 曲線（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

Confidential

表 2.7.3-19 4、6、12 及び 15 ヵ月 OS 率（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群 (N=278)	10 mg/kg Q2W 群 (N=279)	10 mg/kg Q3W 群 (N=277)	MK-3475群併合 (N=556)
4ヵ月 OS 率（%）（95%CI）†	83.2 (78.0, 87.3)	90.2 (86.1, 93.2)	92.0 (88.1, 94.7)	91.1 (88.4, 93.2)
6ヵ月 OS 率（%）（95%CI）†	74.5 (68.7, 79.4)	84.8 (80.0, 88.5)	87.3 (82.7, 90.7)	86.0 (82.8, 88.7)
12ヵ月 OS 率（%）（95%CI）†	58.2 (51.8, 64.0)	74.1 (68.5, 78.9)	68.4 (62.5, 73.6)	71.3 (67.3, 74.9)
15ヵ月 OS 率（%）（95%CI）†	53.1 (45.9, 59.7)	62.8 (54.8, 69.7)	64.0 (57.3, 69.9)	63.4 (58.2, 68.0)
データベースカットオフ日以降に生存の追跡調査を実施した場合、データベースカットオフ日（2015年3月3日）で打ち切りとした。 （データベースカットオフ日：2015年3月3日）				

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

なお、OS の1回目の中間解析の結果については治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の11.1.3.1項に示す。非盲検の統計担当者が、カットオフ日2014年9月3日のデータを用いて1回目の中間解析を実施した。1回目の中間解析の主要目的は、有意水準片側0.002で MK-3475群のいずれかのイピリムマブ群の PFS に対する優越性を評価することにあった。1回目の中間解析は、全体の第一種の過誤の確率に対する影響が無視できるほど小さくなるように、有意水準片側0.00002で OS を評価し、2回目及び最終の解析に α を多く保持するようにした。1回目の中間解析では、OS の追跡期間の中央値が7.9ヵ月となった。1回目の中間解析における OS の解析結果は、試験の早期中止に必要な統計的有意差の基準は達成しなかった。

2.7.3.3.2.1.4 国内041試験

データベースカットオフ時点の OS のデータの要約を[表 2.7.3-20]及び[図 2.7.3-10]に示す。データベースカットオフ時点で、APaT 集団42例中、8例（19.0%）で死亡が報告された。6ヵ月 OS 率は90.2%、12ヵ月 OS 率は77.5%であった。OS の中央値には到達しなかった。

表 2.7.3-20 OS の解析（APaT 集団）（041 試験）

	皮膚悪性黒色腫	粘膜悪性黒色腫	全悪性黒色腫
患者数	34	8	42
死亡（%）	5 (14.7)	3 (37.5)	8 (19.0)
OS 中央値（月）§	未到達	未到達	未到達
OS 中央値の95%CI§	(NA)	(3.9,.)	(NA)
6ヵ月 OS 率（%）§	91.1	85.7	90.2
12ヵ月 OS 率（%）§	82.7	51.4	77.5

OS: 全生存期間
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential

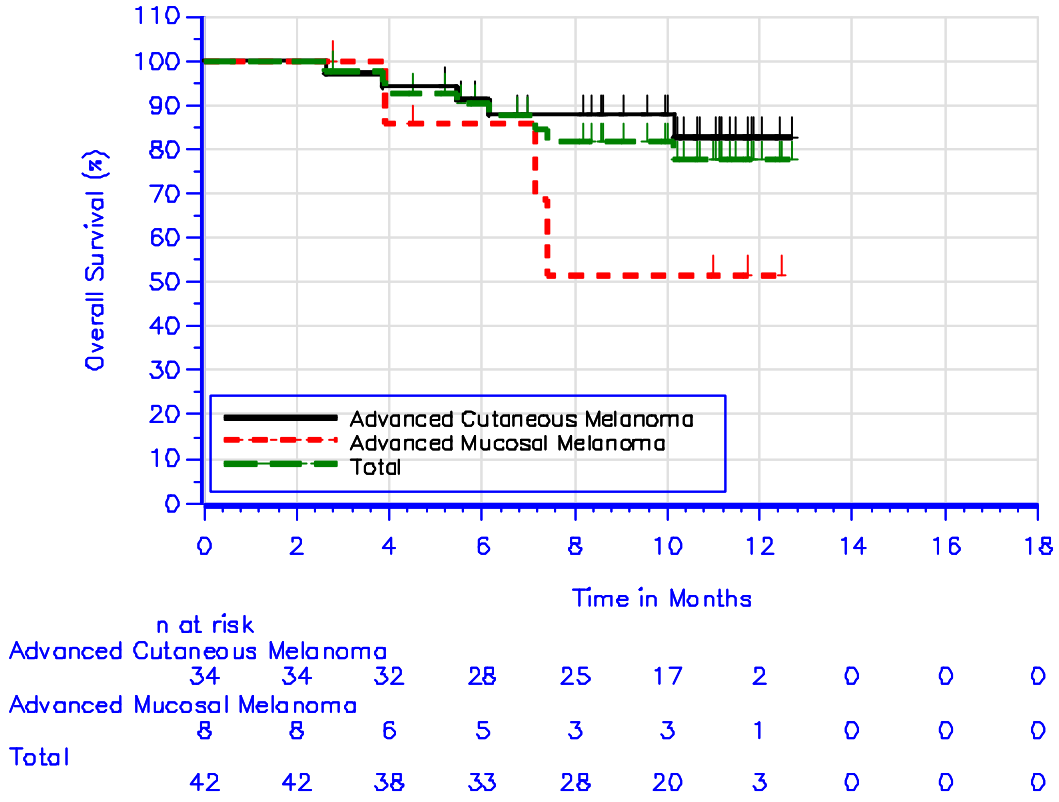


図 2.7.3-10 OS の Kaplan-Meier 曲線（APaT 集団）（041 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.3.3.2.2 PFS

2.7.3.3.2.2.1 海外001試験

2.7.3.3.2.2.1.1 パート D

パート D の患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与を開始したため、本解析のデータベースカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での追跡期間は1年を超えている。パート D のイピリムマブ未治療患者103例の PFS の要約を[表 2.7.3-21]に示す。本解析時点で、2 mg/kg Q3W 群の64.7%、10 mg/kg Q3W 群の71.2%が PFS イベント（IRO 評価による疾患進行又は死亡）を発現した。PFS の中央値は、2 mg/kg Q3W 群で5.5ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で4.2ヵ月であった。中央値の群間差は1ヵ月間であるにもかかわらず、群間で PFS に有意差はなかった（HR=0.87、P=0.545）。

パート D では、Kaplan-Meier 法による推定で、6ヵ月 PFS 率は、2 mg/kg Q3W 群で49.5%、10 mg/kg Q3W 群で41.4%であった。12ヵ月 PFS 率は、2 mg/kg Q3W 群で38.9%、10 mg/kg Q3W 群で28.7%であった[表 2.7.3-21]。PFS の Kaplan-Meier 曲線は群間で類似していた[図 2.7.3-11]。

パート D の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、パート B2[図 2.7.3-12]及びパート B1（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の図11-13）と類似していた。PFS の Kaplan-Meier 曲線は用法・用量群間で重なっている。両群で、12週目（初回の画像評価時）頃に PFS の Kaplan-Meier 曲線の

Confidential

大幅な低下が認められるも、その後の PFS のイベント割合は低下しており、奏効の持続が裏付けられた。

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS、irRC を用いた IRO 評価に基づく PFS 及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の比較を[表 2.7.3-24]に示す。

表 2.7.3-21 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約
パート D（APaT 集団）（001 試験）

	2 mg/kg Q3W (N=51)	10 mg/kg Q3W (N=52)	2 mg/kg Q3W vs. 10 mg/kg Q3W		
			ハザード比[†]	ハザード比の 95%CI[†]	P 値[‡]
PFS のイベント数（%）	33 (64.7)	37 (71.2)	--	--	--
人・月	407	373	--	--	--
イベント率／100人・月（%）	8.1	9.9	--	--	--
PFS の中央値（月）[§]	5.5	4.2	0.87	(0.54,1.39)	0.545
PFS の中央値の95%CI[§]	(2.8,14.0)	(2.8,9.9)	--	--	--
6ヵ月 PFS 率（%）[§]	49.5	41.4	--	--	--
12ヵ月 PFS 率（%）[§]	38.9	28.7	--	--	--

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
[†] 治療を共変量として用いた Cox 比例ハザードモデルに基づく（2 mg/kg Q3W vs. 10 mg/kg Q3W）。
[‡] ログランク検定に基づいた両側 P 値。
[§] 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

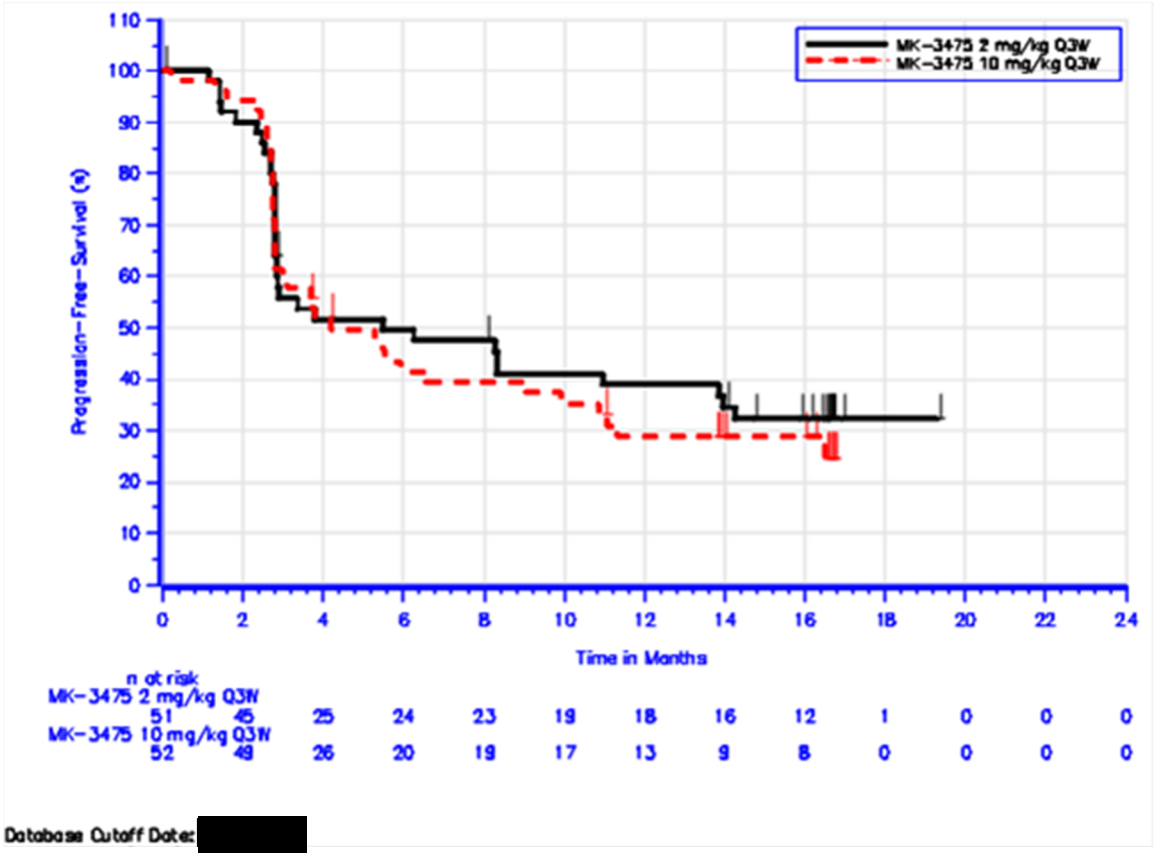


図 2.7.3-11 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
パート D（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

その他の表及び図は、パート D の PFS の解析を補完するものであり、治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

2.7.3.3.2.2.1.2 パート B2

パート B2の患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与を開始したため、本解析のデータベースカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での追跡期間はおよそ1年である。パート B2の患者173例の PFS の要約を[表 2.7.3-22]に示す。本解析時点で、2 mg/kg Q3W 群の65.2%、10 mg/kg Q3W 群の69.0%が PFS イベント（IRO 評価による疾患進行又は死亡）を発現した。PFS の中央値は、2 mg/kg Q3W 群で4.9ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で3.2ヵ月であった。中央値の群間差は1ヵ月間であるにもかかわらず、用量群間で PFS に有意差はなかった（HR=0.90、P=0.558）。

パート B2では、Kaplan-Meier 法による推定で、6ヵ月 PFS 率は、2 mg/kg Q3W 群で43.1%、10 mg/kg Q3W 群で34.9%であった。12ヵ月 PFS 率は、2 mg/kg Q3W 群で34.0%、10 mg/kg Q3W 群で29.9%であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線は群間で類似していた[図 2.7.3-12]。両群で12週目（初回の画像評価時）頃に PFS の Kaplan-Meier 曲線の大幅な低下が認められるも、その後の PFS のイベント割合は低下しており、奏効の持続が裏付けられた。RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS、irRC を用いた IRO 評価に基づく PFS 及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基

づく PFS の比較を[表 2.7.3-24]に示す。

表 2.7.3-22 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約
パート B2（APaT 集団）（001 試験）

	2 mg/kg Q3W (N=89)	10 mg/kg Q3W (N=84)	2 mg/kg Q3W vs.10 mg/kg Q3W		
			ハザード比†	ハザード比の 95%CI †	P 値‡
PFS のイベント数（%）	58 (65.2)	58 (69.0)	--	--	--
人・月	610	506	--	--	--
イベント率／100人・月（%）	9.5	11.5	--	--	--
PFS の中央値（月）§	4.9	3.2	0.90	(0.62,1.30)	0.558
PFS の中央値の95%CI§	(2.8,8.3)	(2.8,5.5)	--	--	--
6ヵ月 PFS 率（%）§	43.1	34.9	--	--	--
12ヵ月 PFS 率（%）§	34.0	29.9	--	--	--

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 治療を共変量として用いた Cox 比例ハザードモデルに基づく（2 mg/kg Q3W vs. 10 mg/kg Q3W）。
‡ ログランク検定に基づいた両側 P 値。
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

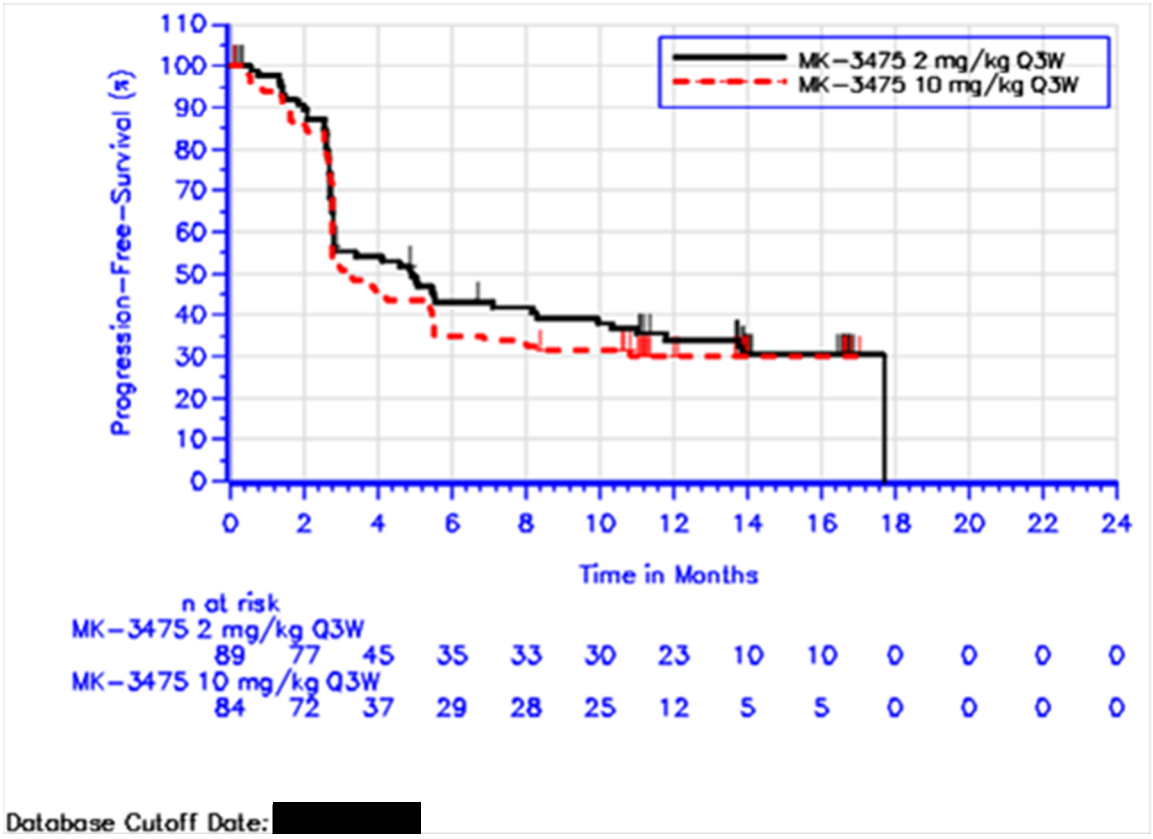


図 2.7.3-12 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく
PFS の Kaplan-Meier 曲線
パート B2（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

その他の表及び図は、パート B2の PFS の解析を補完するものであり、治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

2.7.3.3.2.2.1.3 パート B1、B2及び D

パート B1、B2及び D で MK-3475を投与された悪性黒色腫患者411例の PFS の解析結果を[表2.7.3-23]及び[図 2.7.3-13]に示す。本解析時点で、全例の68.4%が PFS イベント（IRO 評価に基づく疾患進行又は死亡）を発現し、内訳は2 mg/kg Q3W 群で65.4%、10 mg/kg Q3W 群で72.4%、10 mg/kg Q2W 群で63.2%であった。PFS の中央値は、2 mg/kg Q3W 群で5.1ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で4.2ヵ月、10 mg/kg Q2W 群で8.8ヵ月、全患者で5.4ヵ月であった。治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]で報告された結果では、PFS の中央値は2 mg/kg Q3W 群で24週間（5.5ヵ月）、10 mg/kg Q3W 群で19週間（4.4ヵ月）、10 mg/kg Q2W 群で50週間（11.5ヵ月）、用法・用量を問わず全患者で24週間（5.5ヵ月）であった。

悪性黒色腫患者全例では、6ヵ月 PFS 率は2 mg/kg Q3W 群で47.1%、10 mg/kg Q3W 群で39.8%、10 mg/kg Q2W 群で56.0%、全患者で44.8%であった。12ヵ月 PFS 率は2 mg/kg Q3W 群で38.2%、10 mg/kg Q3W 群で29.5%、10 mg/kg Q2W 群で46.6%であった。全体の1年半（18ヵ月）PFS 率は

28.1%で、PFS 率の維持及び奏効の持続を示した。

6ヵ月 PFS 率から、一定割合の患者は MK-3475投与による客観的腫瘍縮小効果が得られないが、疾患コントロールの延長が得られることにより投与の臨床的な効果が得られる可能性がある。用法・用量群間の PFS の比較は計画していなかった。10 mg/kg Q2W 投与を受けた症例で数値上は PFS が長かったが、この集団は患者数が少なく（57例）、無作為化されていなかった。パート B3の10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W の用量群間の比較の詳細な考察を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の11.3.1.4項に示す。

この大規模な患者集団（411例）において、12週目（初回の画像評価時）頃に PFS の Kaplan-Meier 曲線の大幅な低下が認められ、その後に緩徐な低下又は平坦となった。これらのデータから、大半の悪性黒色腫患者で MK-3475投与による PFS の持続が示唆された。

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS、irRC を用いた IRO 評価に基づく PFS 及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の比較を[表 2.7.3-24]に示す。

表 2.7.3-23 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の要約
パート B1+B2+D（APaT 集団）（001 試験）

	2 mg/kg Q3W (N=162)	10 mg/kg Q3W (N=192)	10 mg/kg Q2W (N=57)	計 (N=411)
PFS のイベント数（%）	106 (65.4)	139 (72.4)	36 (63.2)	281 (68.4)
人・月	1259	1385	661	3305
イベント率／100人・月（%）	8.4	10.0	5.5	8.5
PFS の中央値（月）§	5.1	4.2	8.8	5.4
PFS の中央値の95%CI§	(2.8,8.3)	(2.9,5.5)	(5.4,22.1)	(3.8,5.6)
12ヵ月 PFS 率（%）§	38.2	29.5	46.6	35.3
18ヵ月 PFS 率（%）§	27.3	24.7	38.5	28.1

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月1[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

C Confidential

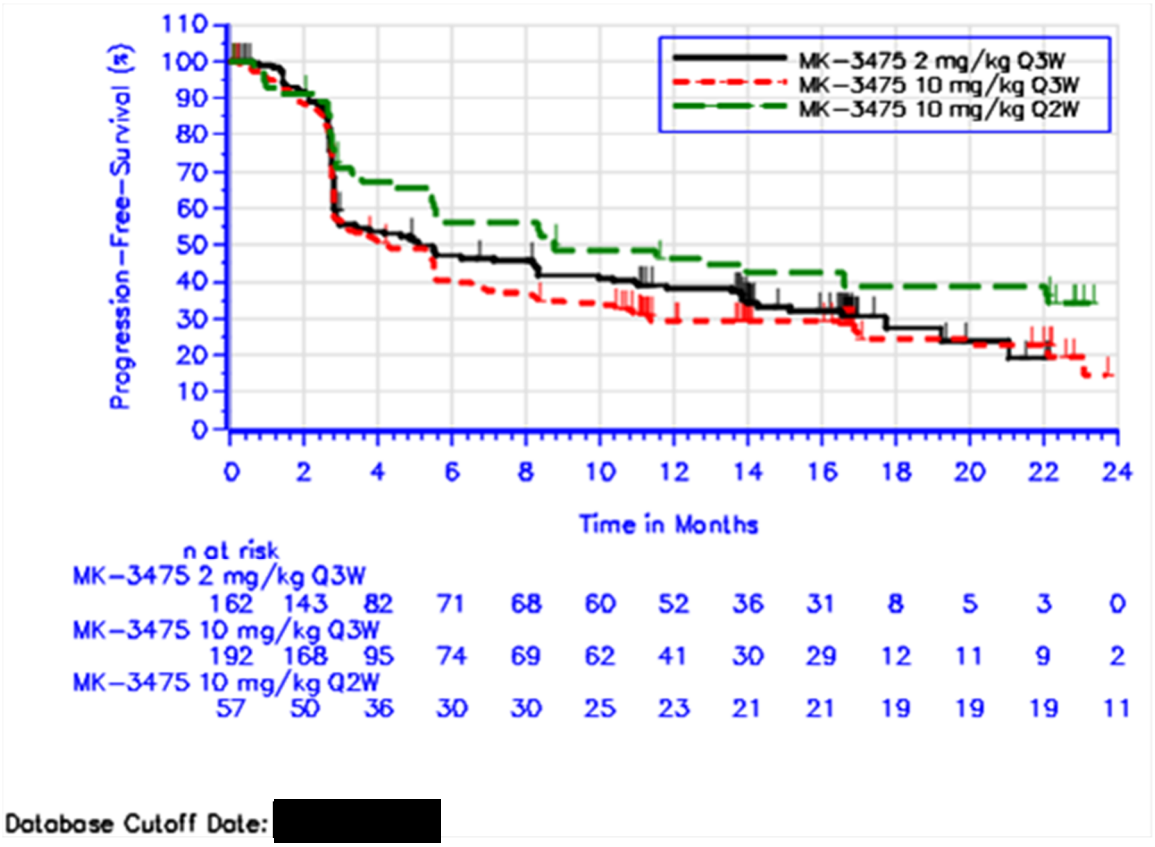


図 2.7.3-13 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく
PFS の Kaplan-Meier 曲線
パート B1+B2+D（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

その他の表及び図は、PFS の解析を補完するものであり、治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

2.7.3.3.2.2.1.4 パート B3

パート B3の患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与を開始したため、本解析のデータベースカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での追跡期間は約6ヵ月である。パート B3の244例の RECIST 1.1を用いた PFS の要約を治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-39に示す。本解析時点で、10 mg/kg Q3W 群の62.8%、10 mg/kg Q2W 群の58.5%で PFS イベント（IRO 評価による疾患進行又は死亡）を発現した。PFS の中央値は、10 mg/kg Q3W 群で3.0ヵ月、10 mg/kg Q2W 群で5.2ヵ月であった。中央値の群間差は2ヵ月間であるにもかかわらず、全体の比較で生存曲線に差はなかった（HR=1.19、P=0.288）。

パート B3では、Kaplan-Meier 法による推定で、6ヵ月 PFS 率は、10 mg/kg Q3W 群で39.6%、10 mg/kg Q2W 群で45.3%であった。PFS の中央値は用法・用量群間で異なるものの、PFS の Kaplan-Meier 曲線を精査したところ、同様であることが示唆された[図 2.7.3-14]。

パート B3 の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、パート B2[図 2.7.3-12]及びパート D[図 2.7.3-11]

と一致する。PFS の Kaplan-Meier 曲線は用法・用量群間で重なっている。両群で、12週目（初回の画像評価時）頃に PFS の Kaplan-Meier 曲線の大幅な低下が認められるも、その後の PFS のイベント発生割合は低下しており、奏効の持続が裏付けられた。

パート B3 のイピリムマブ既治療患者の PFS の中央値は、10 mg/kg Q3W 群で2.8ヵ月、10 mg/kg Q2W 群で5.6ヵ月であった。中央値に用法・用量群間で有意差はなかった（HR=1.39、両側 P=0.152）。B3では10 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q2W 群のイピリムマブ既治療患者において PFS に大きな差はなかった。Kaplan-Meier 法による推定で6ヵ月 PFS 率は10 mg/kg Q3W 群で31.8%、10 mg/kg Q2W 群で47.0%であった（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-40及び図11-17）。

パート B3 のイピリムマブ未治療患者の PFS の中央値は、10 mg/kg Q3W 群で4.1ヵ月、10 mg/kg Q2W 群で3.1ヵ月であった。群間で中央値に有意差はなかった（HR=1.05、両側 P=0.832）。Kaplan-Meier 法による推定で6ヵ月 PFS 率は10 mg/kg Q3W 群で45.8%、10 mg/kg Q2W 群で43.5%であった（治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-41及び図11-18）。

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS、irRC を用いた IRO 評価に基づく PFS 及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の比較を[表 2.7.3-24]に示す。

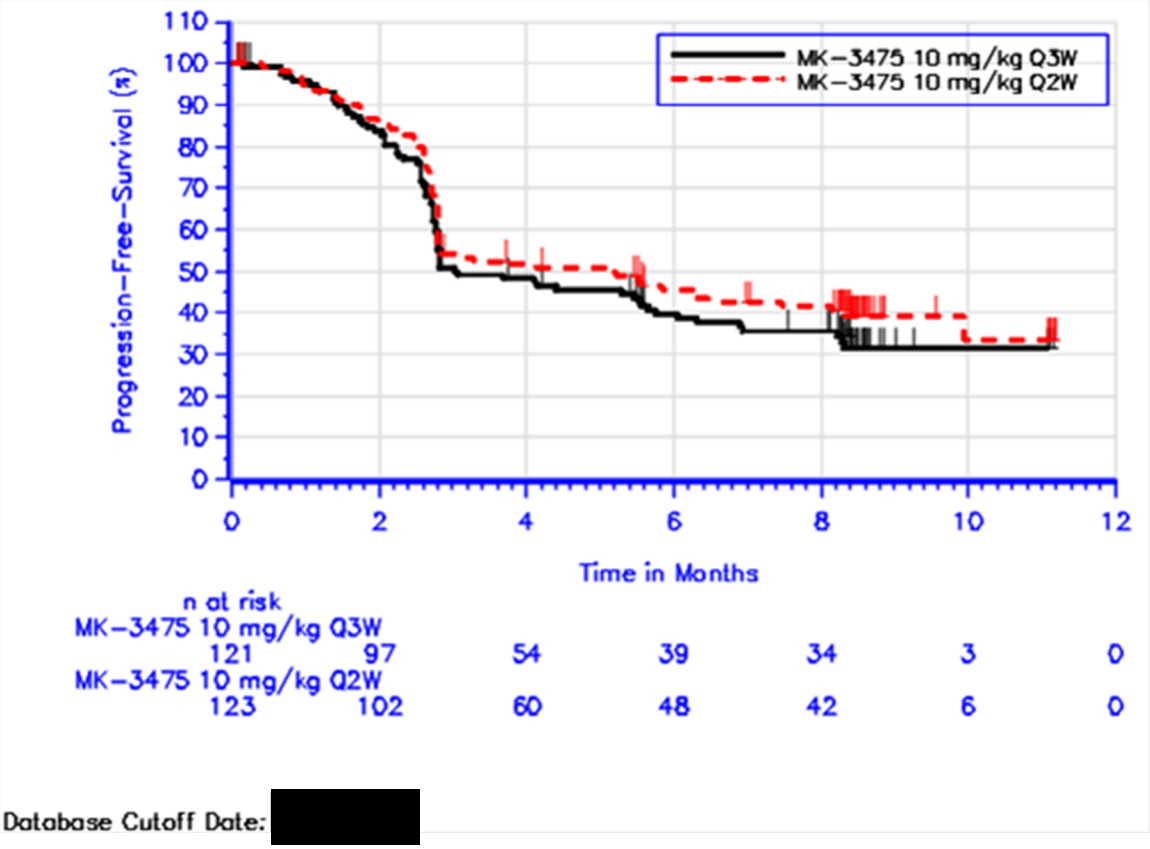


図 2.7.3-14 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく
PFS の Kaplan-Meier 曲線
パート B3（APaT 集団）（001 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

C Confidential

その他の表及び図は、パート B3の PFS の解析を補完するものであり、治験総括報告書[資料 5.3.5.2.1.2: P001V02]の14項に示す。

2.7.3.3.2.2.1.5 RECIST 1.1を用いた IRO 評価、irRC を用いた IRO 評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の比較

RECIST 1.1を用いた IRO 評価と irRC を用いた IRO 評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づいた PFS の比較を[表 2.7.3-24]に示す。本データによると、irRC を用いた IRO 評価と比較して、RECIST 1.1を用いた IRO 評価で確認された PFS のイベント数の方がやや多い。irRC を用いた IRO 評価では PFS の中央値の増加も認められる。irRC を用いた IRO 評価と irRC を用いた治験担当医師の評価は概して一致した。

C Confidential

表 2.7.3-24 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価、irRC を用いた IRO 評価
及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく
PFS の比較（APaT 集団）－全用法・用量（001 試験）

	RECIST 1.1を用いた IRO 評価 イベント数 n (N) PFS の中央値 月（95%CI）			irRC を用いた IRO 評価 イベント数 n (N) PFS の中央値 月（95%CI）			irRC を用いた治験担当医師の評価 イベント数 n (N) PFS の中央値 月（95%CI）		
パート B2（イピリムマブ抵抗性患者）	2 mg/kg Q3W 58 (89) 4.9 (2.8, 8.3)		10 mg/kg Q3W 58 (84) 3.2 (2.8, 5.5)	2 mg/kg Q3W 59 (89) 8.2 (5.1, 11.0)		10 mg/kg Q3W 53 (84) 5.6 (3.9, 13.6)	2 mg/kg Q3W 53 (89) 8.2 (5.4, 12.8)		10 mg/kg Q3W 49 (84) 8.1 (5.2, 14.2)
パート B3（イピリムマブ既治療患者）	10 mg/kg Q3W 37 (56) 2.8 (2.6, 5.5)		10 mg/kg Q2W 38 (65) 5.6 (2.8, 8.3)	10 mg/kg Q3W 31 (56) 5.5 (2.8, .)		10 mg/kg Q2W 39 (65) 5.6 (3.8, 8.6)	10 mg/kg Q3W 33 (56) 4.2 (2.8, .)		10 mg/kg Q2W 39 (65) 5.7 (4.4, 9.6)
パート D（イピリムマブ未治療患者）	2 mg/kg Q3W 33 (51) 5.5 (2.8, 14.0)		10 mg/kg Q3W 37 (52) 4.2 (2.8, 9.9)	2 mg/kg Q3W 35 (51) 8.3 (3.4, 13.8)		10 mg/kg Q3W 35 (52) 6.3 (3.7, 11.3)	2 mg/kg Q3W 30 (51) 11.1 (3.4, 16.6)		10 mg/kg Q3W 34 (52) 5.4 (2.8, 14.9)
パート B3（イピリムマブ未治療患者）	10 mg/kg Q3W 39 (65) 4.1 (2.8, 8.3)		10 mg/kg Q2W 34 (58) 3.1 (2.8, .)	10 mg/kg Q3W 32 (65) 5.8 (3.4, .)		10 mg/kg Q2W 30 (58) 6.5 (5.2, .)	10 mg/kg Q3W 32 (65) 8.6 (4.5, .)		10 mg/kg Q2W 32 (58) 6.3 (2.8, 11.0)
パート B1（イピリムマブ未治療患者+既治療患者）	2 mg/kg Q3W 15 (22) 13.6 (2.7,21.2)	10 mg/kg Q3W 44 (56) 5.5 (2.8,8.3)	10 mg/kg Q2W 36 (57) 8.8 (5.4,22.1)	2 mg/kg Q3W 12 (22) 16.5 (4.0,.)	10 mg/kg Q3W 38 (56) 10.5 (5.5,16.9)	10 mg/kg Q2W 30 (57) 22.1 (8.3,27.4)	2 mg/kg Q3W 14 (22) 11.4 (2.7,.)	10 mg/kg Q3W 37 (56) 6.8 (4.1,19.8)	10 mg/kg Q2W 32 (57) 22.1 (5.6,.)
パート B1+B2+D 併合（イピリムマブ未治療患者+イピリムマブ既治療患者）	2 mg/kg Q3W 106 (162) 5.1 (2.8,8.3)	10 mg/kg Q3W 139 (192) 4.2 (2.9,5.5)	10 mg/kg Q2W 36 (57) 8.8 (5.4,22.1)	2 mg/kg Q3W 106 (162) 8.3 (6.2,11.0)	10 mg/kg Q3W 126 (192) 7.0 (5.5,10.3)	10 mg/kg Q2W 30 (57) 22.1 (8.3,27.4)	2 mg/kg Q3W 97 (162) 10.3 (5.6,13.6)	10 mg/kg Q3W 120 (192) 8.0 (5.3,13.8)	10 mg/kg Q2W 32 (57) 22.1 (5.6,.)
パート B3（イピリムマブ未治療患者+イピリムマブ既治療患者）	10 mg/kg Q3W 76 (121) 3.0 (2.8, 5.7)		10 mg/kg Q2W 72 (123) 5.2 (2.8, 8.1)	10 mg/kg Q3W 63 (121) 5.6 (3.7, .)		10 mg/kg Q2W 69 (123) 6.4 (5.5, 9.9)	10 mg/kg Q3W 65 (121) 5.7 (3.9, .)		10 mg/kg Q2W 71 (123) 5.7 (4.9, 9.6)

* 治験担当医師の評価による FAS は APaT 集団でもある。これは、投与患者全例が適格基準（治験担当医師の評価で1つ以上の測定可能病変を有すること）を満たしていることを示す。
データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Data source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.3.3.2.2.2 海外002試験

MK-3475は化学療法に対し PFS を大幅に延長した。イピリムマブ抵抗性悪性黒色腫患者において、その改善は統計的に有意であり、臨床的にも意味があるものであった。IRO 評価に基づく PFS の主要解析の要約を[表 2.7.3-25]に示す。

化学療法群に対するハザード比は2 mg/kg Q3W 群が0.57（95%CI : 0.45～0.73）、10 mg/kg Q3W

C Confidential

群が0.50（95%CI：0.39～0.64）であり、MK-3475両群の優越性を示した。MK-3475両群間で IRO 評価に基づく PFS に統計的有意差は認められなかった（ログランク検定に基づく両側 P 値は 0.439）[表 2.7.3-25]。

過去の免疫療法による臨床試験などの結果から予想されたとおり、中央値は MK-3475による PFS の改善の程度を反映する指標として適切とはいえない。PFS の中央値は MK-3475両群（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）が2.9ヵ月、化学療法群が2.7ヵ月であり、規定された初回評価時点（12週目）とほぼ一致していた。3群の PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-15]に、3、6、9及び12ヵ月 PFS 率を[表 2.7.3-26]に示す。PFS の Kaplan-Meier 曲線は12週目の初回評価時点から分岐し始め、その後大幅に分岐が広がった。すなわち、6ヵ月 PFS 率は2 mg/kg Q3W 群が34.3%（95%CI：27.4～41.3）、10 mg/kg Q3W 群が37.7%（95%CI：30.6～44.8）であり、それ以降もその傾向が持続したが、化学療法群では15.6%（95%CI：10.5～21.5）であった。

疾患進行判定は定期的に行われたが、治験実施計画書では初回規定評価（12週目）まで行う必要がなかったため、腫瘍の初回規定評価以前の疾患進行に関する情報は限られている。腫瘍の初回規定評価までに各投与群の患者の50%超に疾患進行が認められていたと考えると、Kaplan-Meier 曲線により、3ヵ月以降において PFS の治療効果が示されたこととなる。この状況下では、ある特定の追跡調査時点までの PFS の平均が PFS の中央値よりも意味のある要約統計量といえる。奏効及び疾患進行イベントの IRO 評価に基づく PFS の平均生存期間（Restricted Mean Survival Time：RMST）の要約を[付録 2.7.3-1]に示す。2回目の中間解析において、MK-3475群は化学療法群に対し、PFS の優越性を示した。追跡調査期間を12ヵ月と限定した PFS の RMST は化学療法群では3.6ヵ月であったのに対し、2 mg/kg Q3W 群では5.4ヵ月、10 mg/kg Q3W 群では5.8ヵ月であった。

C Confidential

表 2.7.3-25 IRO 評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（002 試験）

投与群	N	イベント数（%）	人・月	イベント率／100人・月（%）	PFS の中央値[†]（月）（95%CI）	6ヵ月 PFS 率（%）[†]（95%CI）	化学療法群に対するハザード比及び P 値	
							ハザード比[‡]（95%CI）[‡]	P 値[§]
化学療法群	179	155 (86.6)	584.3	26.5	2.7 (2.5, 2.8)	15.6 (10.5, 21.5)	---	---
2 mg/kg Q3W 群	180	129 (71.7)	804.6	16.0	2.9 (2.8, 3.8)	34.3 (27.4, 41.3)	0.57 (0.45, 0.73)	<0.0001
10 mg/kg Q3W 群	181	126 (69.6)	881.1	14.3	2.9 (2.8, 4.7)	37.7 (30.6, 44.8)	0.50 (0.39, 0.64)	<0.0001
対比較							ハザード比[‡] (95%CI)[‡]	P 値[‖]
10 mg/kg Q3W 群 vs. 2 mg/kg Q3W 群							0.91 (0.71, 1.16)	0.4390

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
[‡] 治療を共変量とし、ECOG PS（0、1）、LDH 値（正常、高値）、BRAF 変異（変異型、野生型）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。
[§] ログランク検定に基づいた片側 P 値
[‖] ログランク検定に基づいた両側 P 値
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

C Confidential

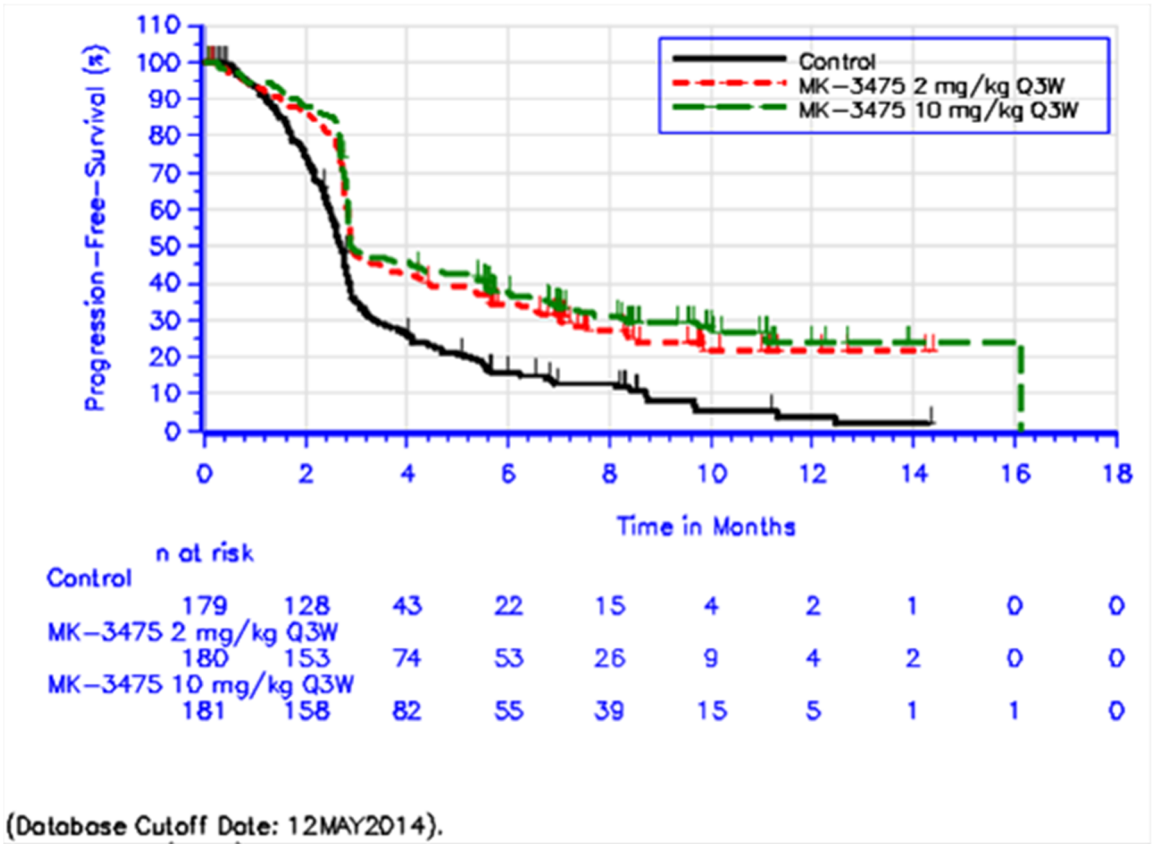


図 2.7.3-15 IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（002 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

Confidential

表 2.7.3-26 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく固定した評価時点の PFS 率（ITT 集団）（002 試験）

投与群	3ヵ月 PFS 率（%）† （95%CI）	6ヵ月 PFS 率（%）† （95%CI）	9ヵ月 PFS 率（%）† （95%CI）	12ヵ月 PFS 率（%）† （95%CI）
化学療法群	35.0 (27.9, 42.2)	15.6 (10.5, 21.5)	8.0 (4.0, 13.9)	3.6 (0.9, 9.5)
2 mg/kg Q3W 群	47.5 (40.0, 54.7)	34.3 (27.4, 41.3)	23.7 (17.0, 31.1)	21.6 (14.5, 29.6)
10 mg/kg Q3W 群	48.7 (41.2, 55.8)	37.7 (30.6, 44.8)	29.4 (22.5, 36.6)	24.1 (16.4, 32.5)

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

Confidential

有効性に関して MK-3475両群間に有意な差が認められなかったため、各投与群を別に扱った解析を補足すること、患者数を増やして部分集団解析のばらつきを抑えることを目的として、MK-3475両群の併合解析を実施した。RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいて PFS を MK-3475群（10 mg/kg Q3W 及び2 mg/kg Q3W）併合と化学療法群で比較した結果を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-4に示した。6ヵ月 PFS 率は MK-3475群併合（36.0%）が化学療法群（15.6%）より高かった。PFS の中央値は MK-3475群併合が2.9ヵ月、化学療法群が2.7ヵ月であり、化学療法群に対する MK-3475群併合のハザード比は0.53（95%CI：0.43～0.65）であった。MK-3475群併合と化学療法群の PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-16]に示す。

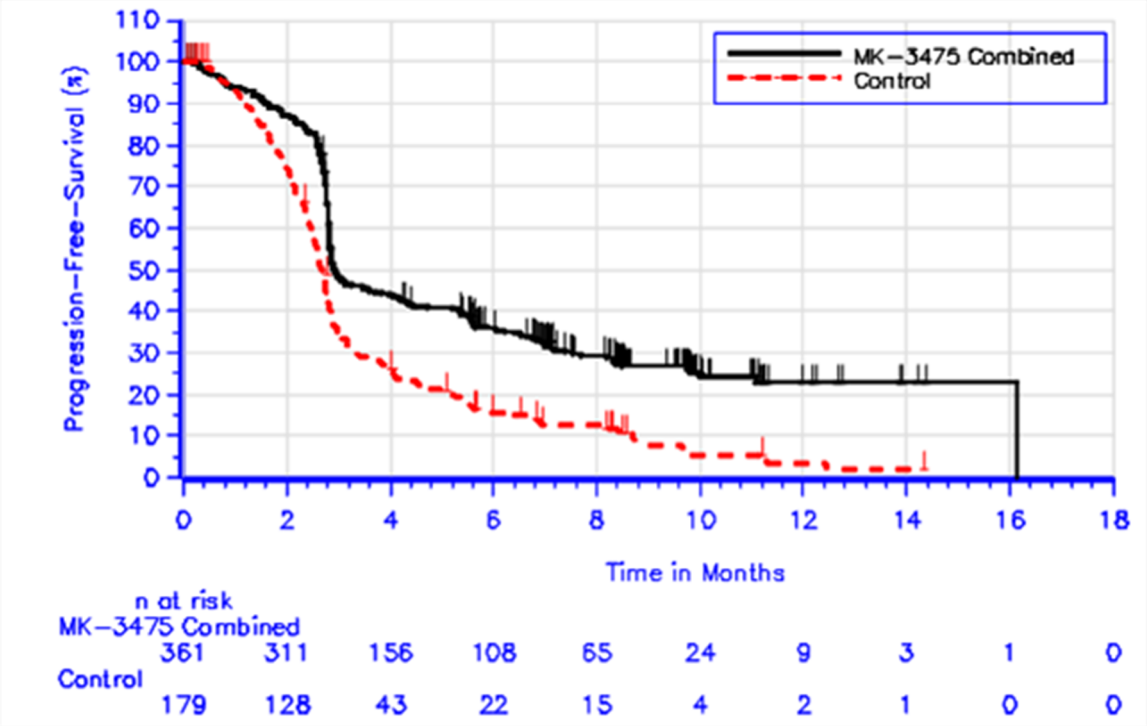


図 2.7.3-16 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく
PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（002 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.3.3.2.2.3 海外006試験

2.7.3.3.2.2.3.1 RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS の解析

1回目の中間解析の結果によって、MK-3475が、RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく PFS をイピリムマブに比べ大幅に延長させることが明らかにされた。[表 2.7.3-27] 及び[表 2.7.3-28]に示すとおり、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者では、改善が統計的に有意であり、臨床的にも意味があるものであった。

いずれの MK-3475群もイピリムマブ群に対して片側 P 値が0.00001未満であり、規定した優越性の成功基準に適合した。10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群ではイピリムマブ群に対する

C Confidential

ハザード比が、それぞれ0.58（95%CI：0.46～0.72）及び0.58（95%CI：0.47～0.72）となり、MK-3475群の優越性を示した。[表 2.7.3-27]に示すとおり、IRO 評価では MK-3475群の2群に PFS の差はなく、ハザード比は0.97となった（ログランク検定に基づく両側 P 値は0.76）。

[表 2.7.3-27]に示すとおり、PFS の中央値は MK-3475群の方がイピリムマブ群よりも改善が大きく、具体的には10 mg/kg Q2W 群5.5ヵ月、10 mg/kg Q3W 群4.1ヵ月、イピリムマブ群2.8ヵ月であった。[図 2.7.3-17] に示すとおり、Kaplan-Meier 曲線は早期の段階で分岐し、12週目の初回疾患評価時点で接近し、12週目を過ぎると大きく広がり、6ヵ月 PFS 率は、イピリムマブ群が26.5%（95%CI：20.9～32.4）であるのに対して、10 mg/kg Q2W 群が47.3%（95%CI：41.2～53.2）、10 mg/kg Q3W 群が46.4%（95%CI：40.3～52.3）であった [表 2.7.3-27]。

イピリムマブ群に対する MK-3475群併合の解析結果を[表 2.7.3-28]に示す。PFS の中央値は、イピリムマブ群が2.8ヵ月（95%CI：2.8～2.9）であるのに対して、MK-3475群併合が4.4ヵ月（95%CI：3.7～6.4）ハザード比は0.58（95%CI：0.48～0.70）であった。[図 2.7.3-18]に、イピリムマブ群に対する MK-3475群併合の Kaplan-Meier 曲線を示す。曲線が早期の段階で分岐し、初回疾患評価の時点で接近し、これ以降は広がる傾向がみられた。

C Confidential

表 2.7.3-27 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	イベント数 (%)	人・月	イベント率／100人・月 (%)	PFS の中央値† (月) (95%CI)	6ヵ月 PFS 率 (%) † (95%CI)	イピリムマブ群に対するハザード比及び P 値 ハザード比‡ (95%CI) ‡	P 値§
イピリムマブ群	278	188 (67.6)	910.9	20.6	2.8 (2.8, 2.9)	26.5 (20.9, 32.4)	---	---
10 mg/kg Q2W 群	279	157 (56.3)	1334.4	11.8	5.5 (3.4, 6.9)	47.3 (41.2, 53.2)	0.58 (0.46, 0.72)	0.00000
10 mg/kg Q3W 群	277	157 (56.7)	1303.1	12.0	4.1 (2.9, 6.9)	46.4 (40.3, 52.3)	0.58 (0.47, 0.72)	0.00000
対比較							ハザード比‡ (95%CI)‡	P 値‖
10 mg/kg Q2W 群 vs. 10 mg/kg Q3W 群							0.97 (0.77, 1.21)	0.75869

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
‡ 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§ ログランク検定に基づいた片側 P 値
‖ ログランク検定に基づいた両側 P 値
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

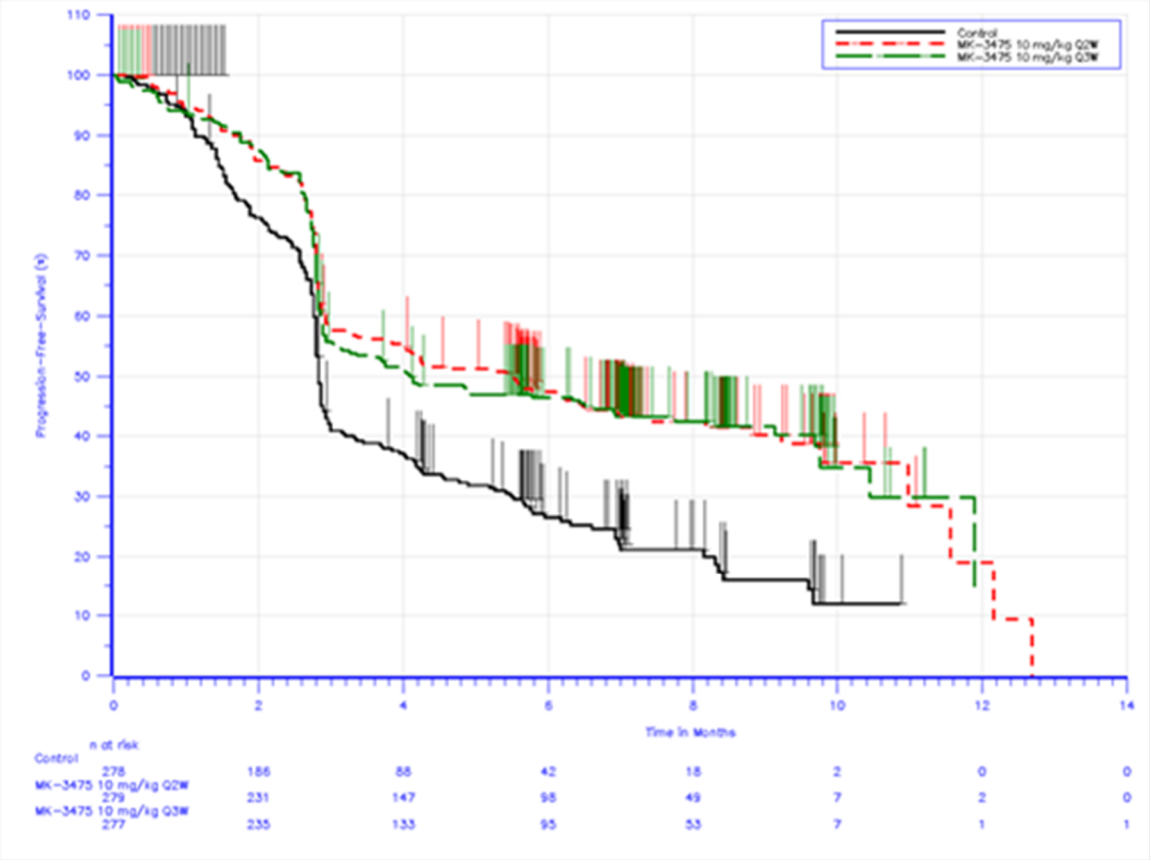


図 2.7.3-17 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

表 2.7.3-28 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	イベント数（%）	人・月	イベント率／100人・月（%）	PFS の中央値†（月）（95%CI）	6ヵ月 PFS 率（%）†（95%CI）	イピリムマブ群に対するハザード比及び P 値	
							ハザード比‡（95%CI）‡	P 値§
イピリムマブ群	278	188 (67.6)	910.9	20.6	2.8 (2.8, 2.9)	26.5 (20.9, 32.4)	---	---
MK-3475群併合	556	314 (56.5)	2637.5	11.9	4.4 (3.7, 6.4)	46.9 (42.6, 51.1)	0.58 (0.48, 0.70)	0.00000

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
‡ 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。
§ ログランク検定に基づいた片側 P 値
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

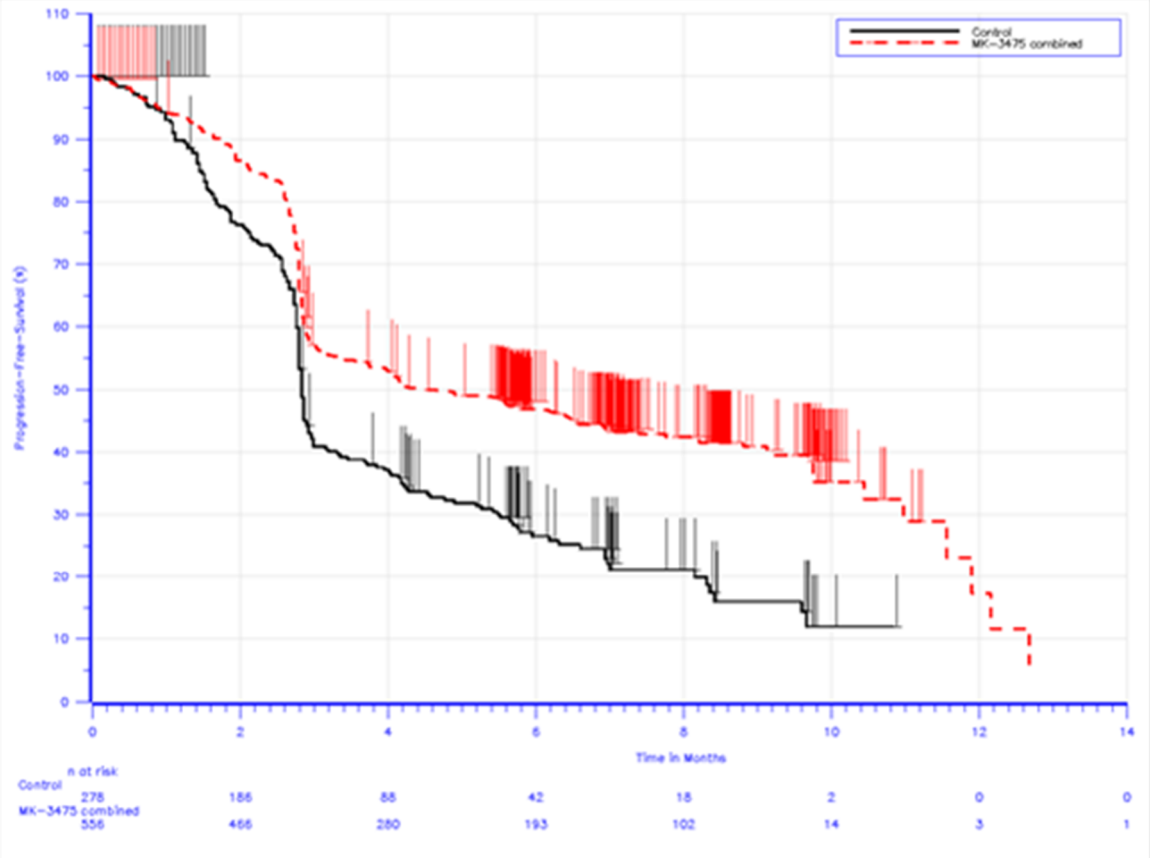


図 2.7.3-18 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（主要な打ち切りの規定）（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく経時的な PFS 率を[表 2.7.3-29]に示す。この解析結果により、MK-3475各群、MK-3475群併合のいずれの PFS も評価時点を問わずイピリムマブ群を上回ることが示された。

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく経時的な PFS 率を[表 2.7.3-30]に示す。この解析結果により、MK-3475群各群、MK-3475群併合のいずれの PFS も評価時点を問わずイピリムマブ群を上回ることが示された。

C Confidential

表 2.7.3-29 RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づく経時的な PFS 率（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群 (N=278)	10 mg/kg Q2W 群 (N=279)	10 mg/kg Q3W 群 (N=277)	MK-3475群併合 (N=556)
3ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	40.9 (34.7, 47.0)	58.3 (52.2, 64.0)	55.7 (49.5, 61.4)	57.0 (52.7, 61.1)
6ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	26.5 (20.9, 32.4)	47.3 (41.2, 53.2)	46.4 (40.3, 52.3)	46.9 (42.6, 51.1)
9ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	16.0 (10.3, 22.7)	40.3 (33.6, 46.8)	41.6 (35.3, 47.8)	40.9 (36.3, 45.4)
12ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	---	19.0 (5.3, 39.0)	14.9 (1.7, 41.0)	17.3 (6.4, 32.7)

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

表 2.7.3-30 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく経時的な PFS 率（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）

	イピリムマブ群 (N=278)	10 mg/kg Q2W 群 (N=279)	10 mg/kg Q3W 群 (N=277)	MK-3475群併合 (N=556)
3ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	51.5 (45.0, 57.6)	67.4 (61.5, 72.6)	66.5 (60.5, 71.7)	66.9 (62.8, 70.7)
6ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	33.6 (27.6, 39.7)	54.5 (48.3, 60.3)	55.0 (48.8, 60.7)	54.8 (50.5, 58.9)
9ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	20.2 (14.0, 27.2)	44.4 (37.4, 51.2)	45.1 (38.1, 51.8)	44.7 (39.8, 49.5)
12ヵ月 PFS 率（%）（95%CI）†	---	---	11.5 (1.3, 34.0)	8.7 (0.8, 28.9)

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

2.7.3.3.2.2.3.2 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の解析

006試験では、治験担当医師が irRC を用いて各評価時点の疾患評価を記録した。006試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の9.5.1.2項のとおり、irRC を使用する場合、治験実施計画において、基準に該当すれば、最初に疾患進行が認められた後も、次回画像評価時に疾患進行が確定するまで治験薬を継続してもよいこととした。

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の要約を[表 2.7.3-31]に示す。PFS の中央値は10 mg/kg Q2W 群が7.0ヵ月、10 mg/kg Q3W 群が7.2ヵ月、イピリムマブ群が3.3ヵ月であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.3-19]示す。この図では PFS の Kaplan-Meier 曲線のパターンが PFS の主要解析のものとほぼ同じであるが、6ヵ月以降に PFS 率が維持されている点が異なっている。

irRC を用いた治験担当医師の評価に基づいて MK-3475群併合とイピリムマブ群を比較した PFS の解析の結果を[表 2.7.3-32]及び[図 2.7.3-20]に示す。この解析でも MK-3475群がイピリムマブ群を上回っていた。

C Confidential

表 2.7.3-31 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	イベント数 (%)	人・月	イベント率 ／ 100人・月 (%)	PFS の中央値† (月) (95%CI)	6ヵ月 PFS 率 (%) † (95%CI)	イピリムマブ群に対するハザード比及び P 値	
							ハザード比‡ (95%CI) ‡	P 値§
イピリムマブ群	278	177 (63.7)	1047.0	16.9	3.3 (2.9, 4.2)	33.6 (27.6, 39.7)	---	---
10 mg/kg Q2W	279	142 (50.9)	1468.1	9.7	7.0 (5.6, 9.6)	54.5 (48.3, 60.3)	0.56 (0.45, 0.70)	0.00000
10 mg/kg Q3W	277	145 (52.3)	1486.9	9.8	7.2 (5.6, 9.7)	55.0 (48.8, 60.7)	0.56 (0.45, 0.70)	0.00000
対比較							ハザード比‡ (95%CI)‡	P 値‖
10 mg/kg Q2W 群 vs. 10 mg/kg Q3W 群							1.01 (0.80, 1.27)	0.95835

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
† 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
‡ 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。いずれかの投与群に該当する患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
§ ログランク検定に基づいた片側 P 値
‖ ログランク検定に基づいた両側 P 値
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

表 2.7.3-32 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の解析（主要な打ち切りの規定）（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

投与群	N	イベント数（%）	人・月	イベント率／100人・月（%）	PFS の中央値[†]（月）（95%CI）	6ヵ月 PFS 率（%）[†]（95%CI）	イピリムマブ群に対するハザード比及び P 値	
							ハザード比[‡]（95%CI）[‡]	P 値[§]
イピリムマブ群	278	177 (63.7)	1047.0	16.9	3.3 (2.9, 4.2)	33.6 (27.6, 39.7)	---	---
MK-3475群併合	556	287 (51.6)	2954.9	9.7	7.1 (6.2, 8.5)	54.8 (50.5, 58.9)	0.56 (0.46, 0.68)	0.00000

PFS は、無作為割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
[†] 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
[‡] 治療を共変量とし、治療ライン（一次治療、二次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として適用した Cox 比例ハザードモデルに基づく。いずれかの投与群に該当する患者が存在しない場合は、その層別因子は除外する。
[§] ログランク検定に基づいた片側 P 値
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

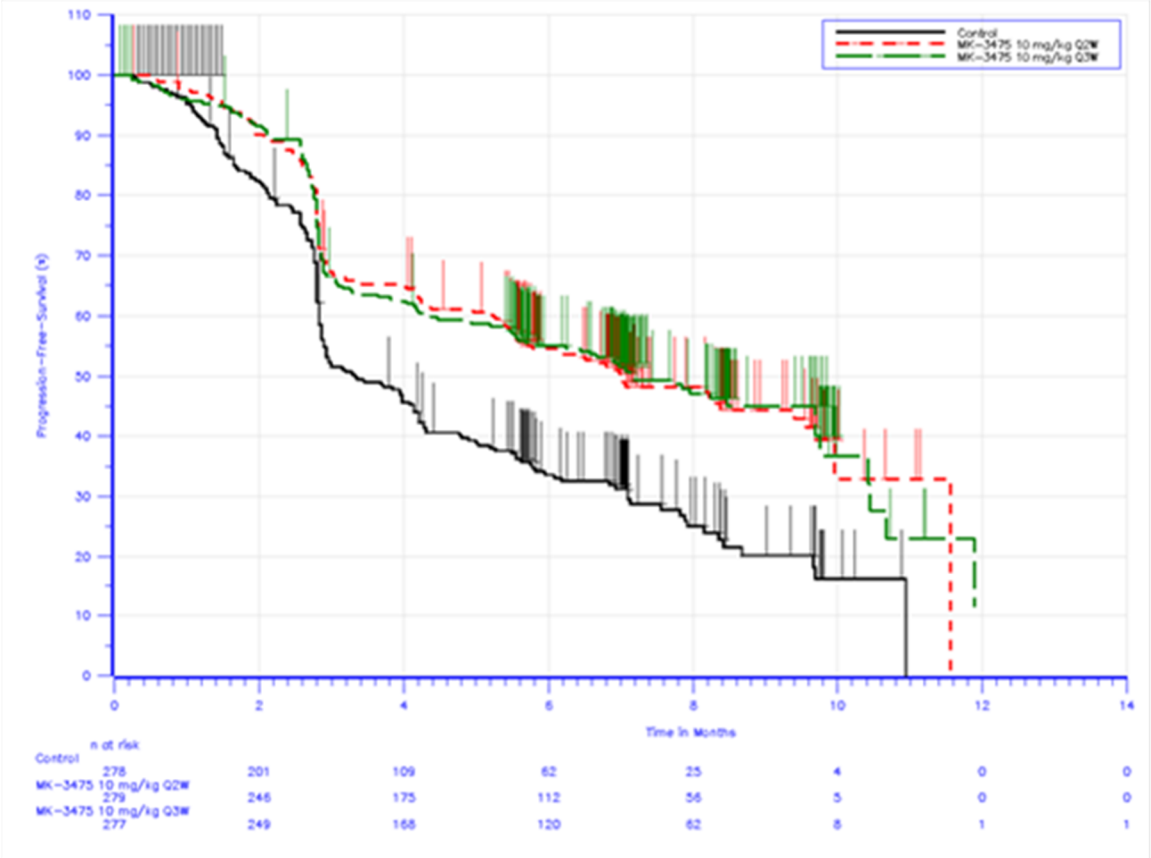


図 2.7.3-19 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（ITT 集団）（006 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

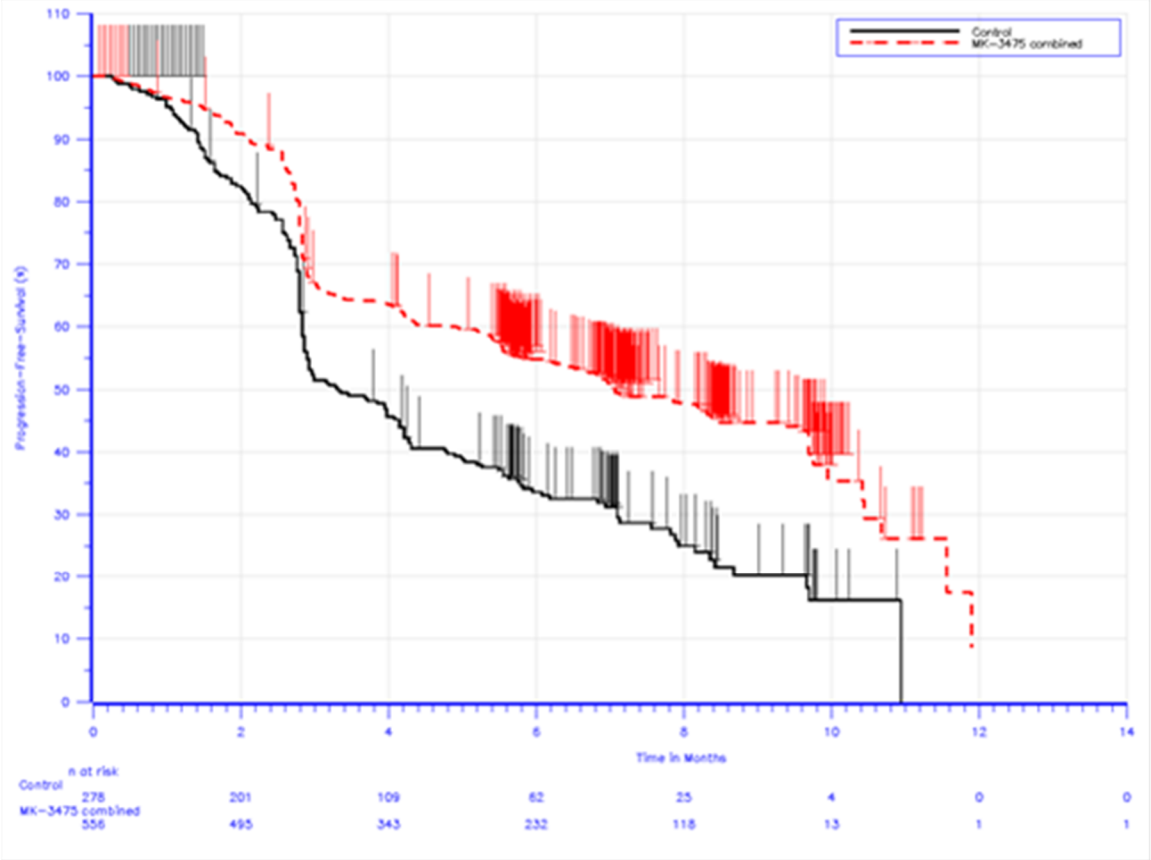


図 2.7.3-20 irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な打ち切りの規定）（MK-3475 群併合、ITT 集団）（006 試験）

Data source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.3.3.2.2.4 国内041試験

FAS 37例の RECIST 1.1を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約を[表 2.7.3-33]及び[図 2.7.3-21]に示す。データベースカットオフ時点で、悪性黒色腫全例の PFS のイベントは27件（73.0%）発現した。PFS の中央値は3.9ヵ月、6ヵ月 PFS 率は40.5%であった。各評価方法別の PFS の要約については[付録 2.7.3-57]に示す。RECIST 1.1を用いた治験担当医師評価では、PFS の中央値は6.6ヵ月、6ヵ月 PFS 率は52.4%と、IRC 評価と比べ、数値上、良好な傾向が認められた。irRC を用いた IRC 評価は、RECIST 1.1を用いた場合の結果と同程度であった。

C Confidential

表 2.7.3-33 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の要約（FAS）（041 試験）

	皮膚悪性黒色腫	粘膜悪性黒色腫	全悪性黒色腫
患者数	29	8	37
PFS のイベント数（%）	21 (72.4)	6 (75.0)	27 (73.0)
人・月	164	45	209
イベント率／100人・月（%）	12.8	13.4	12.9
PFS の中央値（月）§	4.2	3.4	3.9
PFS の中央値の95%CI§	(2.8,7.0)	(2.1,.)	(2.8,7.0)
6ヵ月 PFS 率（%）§	41.4	37.5	40.5
12ヵ月 PFS 率（%）§	未到達	未到達	未到達

PFS は、割付け時点から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までの期間とする。
§ 打ち切りデータに対応する積極限推定（Kaplan-Meier）法による。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

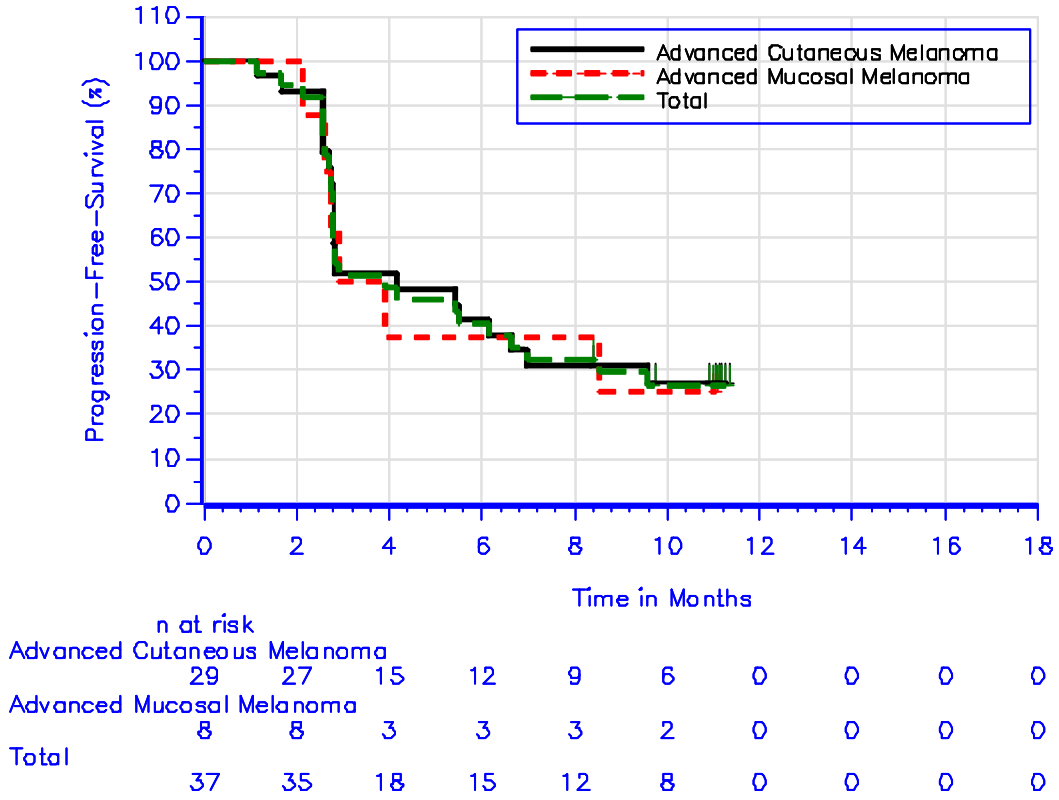


図 2.7.3-21 RECIST 1.1 を用いた IRC 評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（041 試験）

Data source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential